

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE ^{N°} 468 —
POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PEREIRA Serge

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 16 juin 1930 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1957

Contribution à l'étude
pharmacologique et bactériologique
des
Sulfamides hypoglycémiants

Président : M. Lucien de GENNES, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1957

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **PEREIRA.**

Prénom : **Serge.**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

1

PEREIRA (Serge). — Contribution à l'étude pharmacologique et bactériologique des sulfamides hypoglycémiants — Paris, Jouve, édit., 1957, in-8°, 64 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1957,
N°).

2

PEREIRA (Serge). — Contribution à l'étude pharmacologique et bactériologique des sulfamides hypoglycémiants — Paris, Jouve, édit., 1957, in-8°, 64 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1957,
N°).

3

PEREIRA (Serge). — Contribution à l'étude pharmacologique et bactériologique des sulfamides hypoglycémiants — Paris, Jouve, édit., 1957, in-8°, 64 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1957,
N°).

4

PEREIRA (Serge). — Contribution à l'étude pharmacologique et bactériologique des sulfamides hypoglycémiants — Paris, Jouve, édit., 1957, in-8°, 64 p.

(Th. Méd. (Et.), Paris, 1957,
N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PEREIRA Serge

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 16 juin 1930 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1957

Contribution à l'étude
pharmacologique et bactériologique
des
Sulfamides hypoglycémiants

Président : M. Lucien de GENNES, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1957

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Benard, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaitre, Lemierre, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN **Léon BINET**

Membre de l'Institut

ASSESSEUR **Jean VERNE**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	CORDIER.
Anatomie pathologique	DELARUE.
Bactériologie.....	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT.
Biologie médicale	FAUVERT.
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.).
Carcinologie.....	N...
Chimie médicale	JAYLE.
	Hôtel-Dieu
	Broussais
Cliniques chirurgicales	Salpêtrière.....
	Cochin.....
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.....	QUÈNU.
Clinique de cardiologie	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MOUQUIN.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	FÈVRE.
Clinique de la Tuberculose	MONOD.
Clinique de neuro-chirurgie.....	BERNARD (E.).
Clinique de puériculture.....	PETIT-DUTAILLIS.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	LELONG.
Clinique des maladies du sang	DEGOS.
Clinique des maladies du système nerveux	CHEVALLIER.
Clinique des maladies des enfants	ALAJOUANINE.
Clinique des maladies infectieuses	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	MOLLARET.
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	DELAY.
Clinique gynécologique	BOULIN
	Hôtel-Dieu.....
	Bichat.....
Cliniques médicales.....	Cochin.....
	Broussais
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	FUNCK-BRENTANO.
Clinique médicale propédeutique.....	BARIÉTY.
	J. BESANÇON.
	MOREAU.
	DE GENNES.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.....	DEBRAY.
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALLERY-RADOT.
	Tarnier.....
Cliniques obstétricales.....	BAUDELLOCQUE....
	Port-Royal.....
Clinique ophtalmologique.....	VARANGOT.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	VELTER.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....	AUBIN.
Clinique psychiatrique infantile.....	RICHET.
	HEUYER.

	MM.
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE.
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Génétique	LAMY.
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	SOULIE.
Histologie	VERNE.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du travail	DESOILLE.
Médecine légale	PIÉDELIEVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD.
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE.
Pathologie humorale et Immunologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	DECOURT.
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN.
Pédiatrie sociale	MARIE (J.).
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET.
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	DOGNON.
Physique médicale	STROHL.
Radiologie médicale	DESGREZ.
Technique chirurgicale	PATEL.
Thérapeutique	TURPIN.

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	{ CABROL. DEBEYRE. DELMAS. Pr. s. ch. OLIVIER.		{ FLABEAU. GERMAIN. GOSSET.
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS. (M ^{lle} P.) Pr. s. ch. BUSSER. GOUYGOU	Pathologie chirurgicale	{ LAURENCE. LORTAT-JACOB. MATHEY. OLIVIER (Cl.). FOILLEUX. THOMERET. VERNE (J. M).
Bactériologie	{ CHRISTOL. NEVOT.		{ LOEPER (J.). MAURICE.
Biochimie médicale ...	{ ETTORI. POLONOVSKI.	Pathologie expériment.	{
Biologie médicale	BOURLIÈRE.		{ BOUVIER. BOUDIN. BRICAIRE BRISAUD. CASTAIGNE. CONTE. DEROT. DOMART. LAMOTTE. LAROCHE. MACREZ. MILLIEZ. PÉQUIGNOT. PERRAULT. RAMBERT. ROYER.
Dermato-syphiligraphie.	DUPERRAT		
Embryologie	TUCHMANN.		
Histologie	{ BULLIARD. COUJARD.		
Hydrologie	CORNET.		
Hygiène	{ BOYER. DEPARIS. Pr. s. ch.	Pathologie médicale ...	{
Maladies infectieuses...	BASTIN.		
Médecine légale et du travail	{ DÉROBERT. Pr. s. ch. GAULTIER. HADENGUE.		
Neurochirurgie	DAVID.		
Neurologie	LHERMITTE.		

Obstétrique	{ GRASSET. LE LORIER. LEPAGE. MERGER. MORIN. RAVINA. ROBEY.	Pathologie médicale ...	{ THIÉFFRY. TURIAT. WOLFROMM.
Ophthalmologie.....	{ BREGEAT. DESIGNES.	Pédiatrie	{ JOSEPH POLONOVSKI (Cl.). MOZZICONACCI
Orthopédie	JUDET.	Pharmacologie.....	{ LÉVY (M ^{lle}) Pr. s. ch. CHEYMOL Pr. s. ch.
Oto-rhino-laryngologie.	{ N... AUBRY. MADURO.	Physiologie.....	{ BARGETON. DEJOURS. PARROT.
Parasitologie.....	BRUMPT	Physique médicale....	{ DJOURNO Pr. s. ch. GOUGEROT.
Parasitologie coloniale.	CHABAUD.	Pneumo-Phtisiologie...	{ KREIS.
Pathologie chirurgicale	{ ABOULKER. BARCAT. BAUMANN. CAUCHOIX. DUBOST. FAUREL.	Psychiatrie	{ BARUK. PICHOT.
		Psychiatrie infantile...	{ MICHAUX.
		Rhumatologie.....	{ DELBARRE.
		Stomatologie.....	{ CERNÉA. CHAPUT. (M ^{me})
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE.
		Urologie.....	{ KUSS.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

GATELLIER (Clinique chirurgicale), LE LORIER (Obstétrique),
VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale...	{ AMELINE. HUGUIER. LÉGER. PADOVANI. ROUX. RUDLER. SICARD.	Clinique médicale.....	{ HAGUENAU. HAMBURGER. KOURILSKY. MARCHAL.
Clinique médicale.....	{ BROUET. DREYFUS. FAUVERT.	Clinique obstétricale...	{ ECALLE. MAYER.
		Clinique ophthalmologique.	{ OFFRET. RENARD.
		Clinique urologique....	{ COUVELAIRE.

MM.

Secrétaire de la Faculté..... J. MOREL.
Secrétaire-adjoint..... Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en chef..... Docteur A. HAHN.
Conservateur M^{lle} GOICHON
Bibliothécaires { M^{lles} DUMAITRE, LE NOIR.
METIN, QUIÉVREUX.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

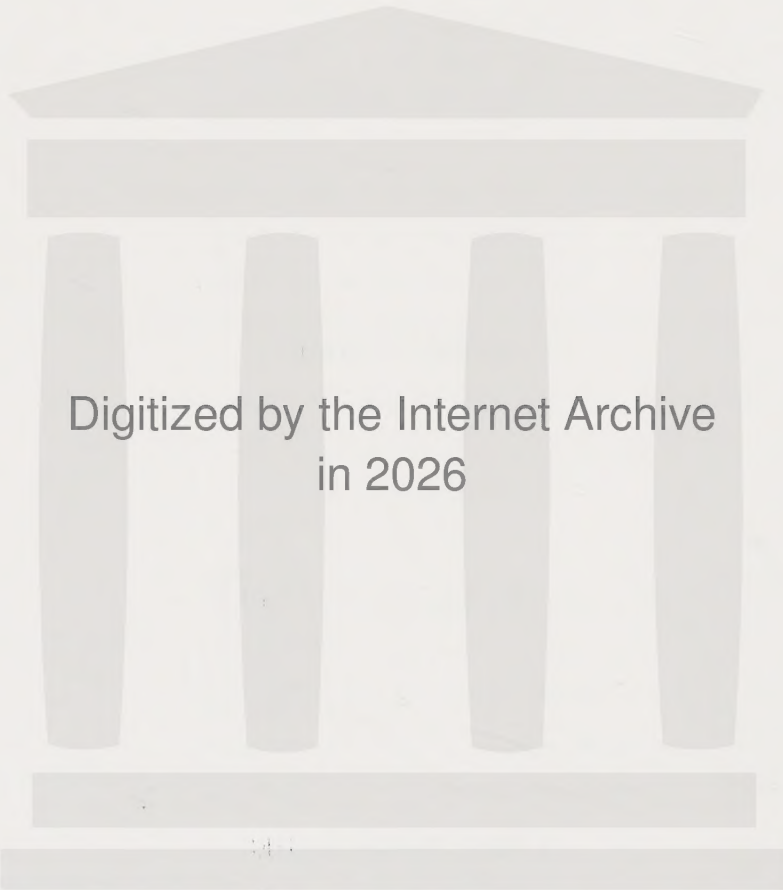
A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA FEMME

A TOUTE MA FAMILLE

A MES CAMARADES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN DE GENNES

*qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse,
en hommage respectueux*

A MES MAITRES DES HOPITAUX (EXTERNAT)

PROFESSEUR AGRÉGÉ PADOVANI

DOCTEUR MOUCHET

DOCTEUR ISRAEL

PROFESSEUR AGRÉGÉ MERGER

Introduction

L'apparition récente des dérivés sulfamidés hypoglycémiants vient de bouleverser le traitement des diabétiques qui en sont justiciables.

Il nous a semblé intéressant de faire le point sur cet intéressant problème thérapeutique, dont l'intérêt n'échappe à personne.

Nous tenons à rendre hommage aux travaux du Professeur JANBON et ses Collaborateurs dont la découverte a permis par la suite la réalisation de produits utilisables en clinique.

Nous avons successivement envisagé les incidences pharmacologiques et pharmacodynamiques de ces dérivés sulfamidés.

Comme il s'agit de substances dont la fonction sulfamidée pourrait faire craindre un rôle antibactérien, nous avons étudié l'action de deux d'entre eux vis-à-vis de germes intestinaux selon la technique de Warburg.

Nous avons terminé notre travail en citant les références bibliographiques des ouvrages que nous avons consultés.

Nous nous excusons auprès de MM. les Auteurs, des lacunes que pourrait présenter notre bibliographie malgré le soin que nous y avons apporté.

Contribution à l'étude pharmacologique et bactériologique des Sulfamides hypoglycémiants

I. — Caractères chimiques

Le Glucidoral (B. Z. 55) est un corps synthétique dont la formule développée est la suivante :



Formule brute : $\text{C}^{11} - \text{H}^{17} - \text{O}^3 - \text{N}^3 - \text{S}$

Poids moléculaire : 271,35.

Point de fusion : 138 — 141.

Le Glucidoral se présente sous forme d'une poudre blanc-jaunâtre, insipide, finement cristallisée, difficilement soluble dans l'éther et le chloroforme, soluble dans l'alcool et dans l'acétone ainsi que dans les acides dilués et les solutions alcalines.

TABLEAU. — Solubilité en mg % du Glucidoral dans l'eau à 37°.

Ph	Glucidoral	Glucidoral acétyle
5	70	44
6	155	158
7	1.012	1.290
8	9.570	20.000

Le Glucidoral est donc hautement soluble même sous sa forme acétylée et à Ph acide, de sorte qu'il n'y a pas lieu de craindre sa cristallisation en milieu biologique.

Remarques : Il existe d'autres médicaments du diabète par voie orale, tous caractérisés, comme le Glucidoral, par une fonction SO^2NH qui les rapproche des sulfamides classiques. La fonction So^2NH semble, pour le moment, tout à fait indispensable à l'action antidiabétique.

II. — Justifications pharmacodynamiques

1) Toxicité

Pour l'ensemble des expériences, le B. Z. 55 a été utilisé sous forme de poudre dissoute dans l'eau à raison de 1 g pour 5 g d'eau en milieu alcalin.

a) *Etude de la toxicité aigue*

La recherche de la dose 50 % mortelle de B. Z. 55 *per os* chez la souris, avec la formule de Karver et Berings, a donné :

$$\text{DL } 50 = 9,7 \text{ g/kg}$$

La recherche de la dose 50 % mortelle de B. Z. 55 injectée par *voie intrapéritonéale* chez le rat a donné :

$$\text{DL } 50 = 0,96 \text{ g/kg}$$

Cette expérience confirme celles faites chez la souris et établit la très faible toxicité du B. Z. 55, toxicité d'autant plus faible que la mortalité peut être due en partie à l'alcalinité de la solution qui a été utilisée.

Toxicité aigue du B. Z. 55 injecté par *voie intraveineuse* chez le lapin. On a utilisé, comme dans les expériences précédentes la solution à 20 % de B. Z. 55 en milieu alcalin.

L'injection intraveineuse en une seule fois de 0 g 70/kg entraîne dans tous les cas la mort de l'animal 15 à 20 minutes après l'injection. L'animal présente des convulsions, tombe sur le côté et meurt en quelques minutes. Toutefois, avec des doses intraveineuses de 0,65 g/kg et en dessous, il y a 100 pour 100 de survie. Il ressort de cette étude que la *D. L.* 100 par voie intraveineuse *est assez nettement aux environs de 0,70 g/kg* mais ce chiffre n'a de valeur que dans les conditions d'expérience décrites ci-dessus.

En modifiant, en effet, la technique d'expérience, on a constaté de grandes différences dans les résultats obtenus. Si par exemple au lieu d'injecter la dose en une seule fois, on fractionne celle-ci, en pratiquant 3 injections à 1 heure d'intervalle, on peut injecter à l'animal des doses très supérieures à 0,70 g/kg sans observer de mort. On a ainsi injecté à plusieurs lapins respectivement 1,20 g-1,30 g-1,40 g par kg *avec 100 pour 100 de survie*.

D'autre part, l'injection de 5 cm³ de solution hypertonique de glucose faite simultanément avec celle du B. Z. 55 protège l'animal. On peut ainsi injecter en une seule fois 1 g de produit sans que l'animal présente de troubles alors que cette même dose injectée le lendemain à ce même animal mais sans glucose entraîne la mort en quelques minutes. Il est également possible d'assurer la survie de l'animal en injectant le glucose 5 à 10 minutes après l'injection de B. Z. 55 alors que l'animal paraît déjà dans le coma. Il est intéressant de noter que la mort de l'animal semble due à l'hypoglycémie, puisque l'injection de glucose protège l'animal, et non à la toxicité propre du produit.

Par ailleurs, l'obligation d'injecter des solutions très alcalines introduit un facteur de toxicité supplémentaire qu'il n'est pas possible de contrôler. Les troubles dus à l'alcalinité de la solution découlent de la seule nécessité d'utiliser un produit très concentré et n'entreront pas en ligne de compte dans l'application thérapeutique du B. Z. 55 où le produit est à utiliser par la bouche.

b) Étude de la toxicité chronique

On a étudié la toxicité chronique d'une part chez le cobaye en injections par voie sous-cutanée, d'autre part, chez le rat, *per os*

(Les rats ont absorbé pendant des périodes de 30 à 60 jours des doses variant entre 10 g et 90 g).

On a pu étudier que les animaux supportaient sans aucun trouble apparent des doses très importantes de produit. Un certain nombre d'animaux ont été sacrifiés pour l'examen histologique.

Étude histologique des viscères

FERNER a établi, au cours d'une étude pharmacologique, très poussée, que le *B. Z. 55* utilisé aux doses thérapeutiques, n'entraînait aucune modification histologique tant au niveau du pancréas que du foie et du rein. On a cherché par l'emploi de doses très élevées (de 20 à 75 fois supérieures aux doses thérapeutiques) à voir s'il était possible d'obtenir des lésions caractéristiques.

Rien n'a été observé de particulier au niveau du foie. Au niveau du rein, il n'a été noté qu'un syndrome d'hyperactivité en rapport avec l'élimination d'une grande quantité de produit et la réabsorption tubulaire d'un important pourcentage de celui-ci.

Au niveau du pancréas, on a observé l'augmentation du nombre des îlots ; les cellules β ne présentaient pas de modifications, une partie des cellules α était absolument normale ; par contre, un certain nombre de ces cellules α présentait une diminution des granulations cytoplasmiques mais avec intégrité des noyaux. Cet aspect est en bon accord avec :

— d'une part, l'hypothèse d'une diminution de sécrétion de glucagon en raison de la modification des granulations du cytoplasme des cellules α ;

— et d'autre part, avec le caractère transitoire de l'hypoglycémie obtenue (conservation des noyaux).

D'une façon générale, l'aspect histologique des viscères est celui de modifications réversibles ; le caractère de réversibilité de l'action du *B. Z. 55* est confirmé par la survie en bonne santé des animaux non sacrifiés examinés pendant 6 semaines à 2 mois après la fin de l'expérimentation.

2) Résorption et élimination

— *Résorption rapide.* La résorption du *B. Z. 55* par voie buccale

chez l'homme est rapide et totale. Après une prise *per os* de 2 à 4 g la teneur du sérum est *maxima* en 2 heures environ.

— *Elimination lente.* L'élimination par contre, est relativement lente. Vingt-quatre heures après la prise *per os* de Glucidoral la quantité éliminée par les urines ne dépasse pas 8 à 15 % de la *dose ingérée*. L'élimination lente s'explique par le faible degré d'acétylation du produit. En effet, le B. Z. 55 est éliminée sous sa forme acétylée et le degré d'acétylation dans le sang est minime ne dépassant jamais 8 à 10 %. Il s'établit un équilibre en sorte que la forme acétylée ne dépasse pas 10 % de la quantité totale du produit dans l'organisme (ACHELIS). Si dans l'organisme, on introduit du B. Z. acétylé, celui-ci se transforme rapidement en B. Z. non acétylé de façon à aboutir au rapport habituel 1/10. Le *taux stable et durable de la concentration sanguine* s'explique par le fait que la fraction libre non acétylée est en grande partie réabsorbée par les tubes contournés et que l'excrétion urinaire intéresse avant tout la fraction acétylée. *Il est ainsi possible de maintenir un taux de concentration sanguine parfaitement actif avec une seule dose quotidienne.*

KLEINSORGE étudiant la clearance de la créatinine a pu établir que environ 90 % du B. Z. était réabsorbé au niveau des tubuli. Sur 20,9 mg de B. Z. filtré par minute, 1,08 mg seulement était éliminé par minute. Il a également constaté, grâce à la méthode de dialyse une *fixation réversible importante du B. Z. sur l'albumine du sérum*. Environ 64 % de la teneur sanguine en B. Z. 55 est fixé sur l'albumine du sérum par absorption.

On peut donc expliquer le taux sanguin élevé et prolongé du B. Z. 55 par une réabsorption tubulaire intense et par une fixation réversible sur l'albumine du sérum.

L'Auteur a également recherché la concentration tissulaire du B. Z. 55 chez les animaux. Il n'a pas trouvé d'affinité particulière d'un tissu pour le B. Z. 55 même au cours d'expériences prolongées.

Enfin, ACHELIS a pu vérifier que le B. Z. acétylé n'avait pas d'action hypoglycémiante.

3) Action hypoglycémiante

Les expériences sont faites sur *des lapins*. La dose minima active chez le lapin est d'environ 0 g 35 par voie intraveineuse. Avec une

dose de 0 g 40/kg, on obtient un abaissement de la glycémie de 35 à 40 % durant plusieurs heures. Si l'on augmente la dose jusqu'à 0 g 50/kg, toujours par voie intraveineuse, l'abaissement du sucre sanguin n'est pas plus important mais est plus durable. Cette diminution de la glycémie persiste environ 10 à 12 heures. Avec une dose de 1 g/kg on obtient une baisse importante de la glycémie qui atteint la zone hypoglycémique et qui persiste de 10 à 12 heures. L'action par voie buccale n'est pas différente de l'action par voie intraveineuse. L'expérience peut être répétée plusieurs jours de suite. Il n'y a pas d'accoutumance des animaux à ce produit.

L'Etude pharmacologique du B. Z. 55 a mis en évidence le fait suivant : Il semble exister au cours de ces épreuves d'hypoglycémie provoquée une dose optima d'efficacité du produit. Des doses légèrement plus élevées n'apportent pas de nouvelles baisses de la glycémie, mais si l'on augmente fortement les doses, passant chez le lapin par exemple de 0 g 60/kg intraveineux à 1 g 40/kg, on constate l'apparition d'un renversement hyperglycémique.

Cette particularité a un très grand intérêt pratique car les risques d'hypoglycémie se trouvent ainsi limités.

Enfin, avec le B. Z. 55 on n'a pas observé d'hypoglycémie irréversible quelles que soient les conditions expérimentales.

B. Z. et diabète alloxanique

BERINGER ET LINDNER, chez le lapin atteint de diabète alloxanique grave, ne constatent pas d'abaissement de la glycémie par le B. Z. 55 (Ils injectent d'abord 260 mg par kg d'alloxane par voie intraveineuse ; 5 jours après, ils donnent aux animaux 2 g 50 de B. Z. 55 par voie orale). Ils remarquent également que le B. Z. 55 n'augmente pas la réserve glycogénique du foie chez les lapins

atteints de diabète alloxanique. Pour ces Auteurs, ces expériences semblent prouver que l'action hypoglycémique du B. Z. 55 ne s'exerce qu'en cas d'existence de cellules β de forte vitalité.

GEPTS, CRISTOPHE et BELLENS étudient l'action du B. Z. 55 sur des rats alloxanodiabétiques à qui ils donnent 0 g 75/kg de B.Z. 55, les animaux étant, tantôt à jeun depuis 24 heures, tantôt alimentés. Les animaux furent sacrifiés 10 à 24 heures plus tard. Le traitement par le B. Z. 55 n'a pas entraîné de chute du taux de la glycémie. Les cellules β toujours moins nombreuses que chez le rat normal sont cependant relativement abondantes.

Elles sont toujours fortement dégranulées. Aucune différence entre leur aspect chez le rat témoin et le rat traité n'a pu être relevée. Les cellules α sont nombreuses, bien granuleuses, et sans la moindre anomalie histologique chez tous les animaux de ce groupe. Le glycogène hépatique est généralement abondant et on ne relève aucune différence notable entre les animaux traités et les témoins.

VON HOLT, VON HOLT et KRONER confirment également l'absence d'action du B. Z. 55 sur le diabète alloxanique.

ACHELIS, par contre, a observé alors que les animaux atteints d'un diabète alloxanique grave ne réagissaient pas au B. Z. 55, que les animaux porteurs d'un diabète alloxanique modéré répondaient bien au B. Z. 55 à condition de recevoir de l'insuline exogène en quantité d'ailleurs généralement peu importante. Il conclut que l'existence d'Insuline est donc indispensable à l'action du B. Z. mais que son origine peut être endogène ou exogène. L'hypothèse d'une potentialisation extra-pancréatique de l'insuline paraît intéresser l'auteur. Il ne faut cependant pas oublier la difficulté pour ne pas dire l'impossibilité de doser la gravité de l'atteinte alloxanique de même que la fréquence des améliorations et même des guérisons spontanées au cours des diabètes alloxaniques modérés.

B. Z. et glycogène hépatique

BERINGER et LINDNER observent avec le B. Z. 55, chez l'animal à jeun, une augmentation du glycogène hépatique par comparaison avec les animaux témoins. Par contre, la quantité du glycogène musculaire reste inchangée ou légèrement diminuée. L'étude des modifications apportées par une charge en dextrose montre que le B. Z. 55 entraîne une augmentation évidente du stock de glycogène.

Von HOLT, Von HOLT et Kroner étudient des rats normaux traités avec le B. Z. 55 et remarquent qu'ils présentent une *augmentation nette du glycogène hépatique*. Cette action se produit que les animaux soient à jeun ou alimentés, au moment de l'expérience. Le mécanisme de cette action est encore mal élucidé. *Les Auteurs déclarent n'avoir pas remarqué de modifications dans l'activité de la glucose 6 phosphatase* (l'augmentation du glycogène ne pourrait donc pas s'expliquer par l'intermédiaire de cet enzyme).

D'autre part l'action de l'insuline sur la synthèse du glycogène au niveau du diaphragme n'est pas renforcée par le B. Z. 55 *in vitro*. *Le B. Z. 55 se différencie donc nettement de l'insuline* qui provoque dans les tissus musculaires une augmentation de la formation de glycogène *in vivo* et *in vitro*.

B. Z. 55 — Cortico surrénales et hypophyse

Avec des doses de B. Z. 55 situées entre 0,25 g/kg et 0,75 g/kg par jour, données pendant 1 à 3 semaines chez des rats, GEPTS,

CRISTOPHE, BELLENS, notent parfois une délipoïdation partielle du cortex et des images de vacuolisation de la médullaire. Ces modifications apparaissent plus rarement chez les rats nourris que chez les rats à jeun.

KRACHT d'une part et FERNER et RUNGE d'autre part étudient les surrénales des animaux traités par le B. Z. 55 au point de vue histologique et remarquent une certaine stimulation de la cortico-surrénale.

Von HOLT lui, constate un appauvrissement de la capsule surénale en acide ascorbique après prise de B. Z. 55. Il explique cet appauvrissement par un mécanisme semblable à celui de l'A. C. T. H.

HOUSSAY et PENHOS remarquent que les animaux surrénalectomisés sont beaucoup plus sensibles à l'action hypoglycémiante du B. Z. 55. L'hydrocortisone protège les rats sans surrénales.

Il ne faut pas cependant oublier que les doses employées en pharmacologie sont infiniment supérieures aux doses thérapeutiques. A titre de comparaison, la dose usuelle par jour en thérapeutique est de 0,033 g/kg.

RAVINA et PESTEL ont étudié en clinique les modifications possibles de l'élimination des hormones cortico-surrénales et celles des gonadotrophines urinaires. Ils concluent que le B. Z. 55 ne modifie ni les unes ni les autres.

Le B. Z. est également sans action sur le diabète cortisonique.

RAUSCH-STROOMANN et SAUER ont effectué leurs observations sur 35 diabétiques. Leur étude clinique comme celle de A. RAVINA n'est pas venue confirmer les travaux pharmacologiques. Ils n'ont pas noté, au cours du traitement par le B. Z. 55, de modifications significatives de l'élimination urinaire des stéroïdes.

D'après ces Auteurs, la cortico-surrénale ne jouerait aucun rôle dans le mécanisme du B. Z. 55.

B. Z. et cholestérol

DEROT, RATHERY, PIGNARD, GOURY-LAFFONT et JUSTIN notent avec le B. Z. 55 une baisse importante du cholestérol à la fois chez les diabétiques et chez les non diabétiques. Un certain nombre d'autres Auteurs, soit Allemands, soit Français, sont venus confirmer cette baisse du cholestérol et des lipides sous l'action du B. Z. 55.

B. Z. et Hypoglycémie

La plupart des Auteurs sont d'accord pour reconnaître l'extrême rareté de l'hypoglycémie lorsque le B. Z. est donné seul. Il serait cependant injustifié de dire que le B. Z. 55 ne donne jamais de troubles hypoglycémiques.

JACOBI et KAMMRATH ont observé 2 états hypoglycémiques au cours d'essais thérapeutiques avec le B. Z. 55 *chez l'homme normal*. Par contre, ils n'ont jamais observé de phénomène de choc chez les diabétiques.

DEROT, RATHERY, PIGNARD, GOURY-LAFFONT et JUSTIN, ont constaté au cours du traitement par le B. Z. 55 des hypoglycémies assez importantes bien que rares pouvant aller jusqu'au-dessous de 0,50 g. Ces hypoglycémies n'ont pas donné lieu à des accidents cliniquement décelables. Les Auteurs n'ont pu les mettre en évidence que parce que tous leurs malades étaient hospitalisés et étaient soumis à des dosages de glycémie pluri-quotidiens.

VOELKEL a essayé, chez les malades non diabétiques, de traiter des psychoses avec le B. Z. seul.

Avec une dose quotidienne de 1 à 3 g, il n'a pu obtenir de choc hypoglycémique bien qu'il ait obtenu des chiffres de glycémie assez bas (0,55 à 0,60).

L'hypoglycémie, bien qu'exceptionnelle, peut donc être observée avec le B. Z. 55. *Cette hypoglycémie réagit rapidement au glucose.* Il ne faut pas cependant oublier qu'il s'agit d'un produit retard et que par conséquent les apports de glucose doivent être prolongés.

Mode d'action du B. Z. 55

Les Travaux cliniques et pharmacologiques publiés sur le B. Z. 55 tant en France qu'à l'étranger, n'ont pas encore permis de mettre en évidence un effet pathologique quelconque qui pourrait permettre d'établir une théorie définitive sur l'action hypoglycémiante de ce produit, sur les animaux normaux, sur l'homme et sur le malade diabétique. Nous allons donc étudier successivement les différents travaux histopathologiques qui ont été faits ainsi que les hypothèses émises par les différents auteurs.

Une des premières théories soulevées a été que le B. Z. agit par une inhibition fonctionnelle réversible des cellules α du pancréas productrices de glucagon, l'hormone hyperglycémiante glycogénolytique.

Une seconde théorie qui admet également un point de départ pancréatique discute la possibilité d'une stimulation directe des cellules β productrices d'Insuline.

Ces deux théories bien qu'opposées quant à la zone d'action du B. Z. admettent toutes deux une origine pancréatique.

Une seconde série d'hypothèses a été émise qui situe l'action du B. Z. 55 hors du pancréas. Le B. Z. agirait en intensifiant l'action de l'Insuline hors du pancréas, fort peu vraisemblablement en modifiant son rythme d'excrétion mais beaucoup plus probablement en inhibant le rythme de sa destruction. L'hypothèse la plus généralement admise serait que le B. Z. agirait en inhibant l'insulinase ou bien en stimulant l'action des inhibiteurs de l'Insulinase.

Enfin certains auteurs ont apporté des arguments sérieux à l'hypothèse d'une action du B. Z. 55 sur le rythme de la néoglycogénèse hépatique.

B. Z. — Glucose 6 phosphatase et néoglycogénèse hépatique

On a soulevé l'hypothèse que le B. Z. ou le D. 860 agiraient en interférant dans la transformation du glycogène hépatique en glucose circulant au niveau de la glucose 6 phosphatase.

VAUGHAN étudie l'activité de la glucose 6 phosphatase sur des homogénéisats de foie de rat ou de lapin et constate qu'avec des concentrations de 5×10^{-3} M le D 860 est sans action sur la glucose 6 phosphatase.

L'auteur remarque cependant que cette étude étant faite *in vitro*, l'action *in vivo* peut être entièrement différente.

Von HOLT ne remarque pas non plus de modifications par le B. Z. de l'activité de la glucose 6 phosphatase.

Par contre, HAWKINS, ASH-WORTH et HAIST trouvent que le B. Z. 55 provoque un ralentissement significatif de l'activité de la glucose 6 phosphatase. Ils firent cette étude en administrant du B. Z. 55 per os à des rats normaux pendant une période de 3 mois. Les ani-

maux furent alors sacrifiés et l'activité enzymatique mesurée par la méthode de Cori et Cori.

BASTENIE, FRANCKSON, de MEUTTER et CONARD, dans une communication récente à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, étudient en clinique le problème du B. Z. 55 dans ses rapports avec le métabolisme glucosé au niveau du foie.

Ils commencent par rappeler que tout diabète comporte, à des degrés variables, deux perturbations essentielles.

a) *une inaptitude des tissus à capter le glucose* du sang et des espaces extracellulaires et à transformer ce glucose inerte en glucose phosphorylé.

b) *Une perte de la fonction glucorégulatrice du foie* aboutissant à une libération incontrôlée de glucose inerte après décomposition du glucose phosphorylé intracellulaire, sous l'influence de la glucose 6 phosphatase.

Les auteurs constatent que le B. Z. n'influence pas l'inaptitude des tissus à capter le glucose.

En effet les chiffres du coefficient d'assimilation du glucose n'ont pas été améliorés par le B. Z. 55 (le coefficient d'assimilation est très abaissé dans le diabète).

De plus les épreuves combinées hyper-hypoglycémies ne montrent guère de changement sous l'influence du B. Z. 55.

Par contre les auteurs ont remarqué, au cours des épreuves d'hypoglycémie, que la chute moyenne de la glycémie était nettement plus rapide avant qu'après traitement.

Avant le traitement, l'activité insulinique était entravée par un débit glucosé hépatique élevé.

Sous l'influence du traitement, le courant hépatique du glucose tombe fortement, l'activité propre de l'insuline restant inchangée.

Le B. Z. 55 agirait donc en bloquant la néoglucogenèse hépatique exagérée (qui est une caractéristique essentielle du diabète) et ramènerait ainsi la glycémie à un niveau normal.

Cette notion cadre avec les observations récentes de HAWKINS démontrant l'inhibition de la glucose 6 phosphatase par le B. Z. 55.

B. Z. et glucagon

De nombreuses observations ont prouvé que chez l'animal diabétique la pancréatectomie entraîne presque toujours une économie d'insuline.

On a pu prouver que chez le rat atteint de diabète alloxanique (le système des îlots chez ces animaux ne renfermant presque exclusivement que des cellules α) la tolérance aux hydrates de carbone s'améliore sensiblement après pancréatectomie totale (THOGORROD et ZIMMERMANN).

Les expériences de FOA et SANTAMARIA ont montré l'existence d'une certaine interdépendance entre Insuline et Glucagon, l'hypoglycémie provoquée par l'Insuline entraîne une sécrétion de glucagon et vice versa.

D'après les indications de FERNER on sait également qu'il existe dans le diabète un décalage du rapport entre les cellules α et β . Tandis que ce rapport est normalement de 1 à 4, il s'élève chez le diabétique à 3 à 5.

SALTER, DAVIDSON et BEST ont obtenu ce qui est peut-être la première preuve décisive de l'action diabétogène du glucagon. Sur des rats, de race particulièrement résistante au diabète, et qui étaient surnourris, de grandes quantités de glucagon ont rapidement entraîné une poussée hyperglycémique de 300 à 1 000 mg % avec importante glycosurie. Chez le chien, on a observé de la glycosurie et une baisse de la quantité d'Insuline pancréatique.

D'autres résultats morphologiques permettent de conclure que les cellules α du pancréas ont quelque responsabilité dans les troubles du métabolisme des hydrates de carbone. C'est ainsi que le nombre des cellules α est souvent fortement réduit lors de l'hypoglycémie spontanée.

Ces faits expliquent l'hypothèse formulée par certains Auteurs que la sécrétion excessive de glucagon jouerait tout au moins un rôle secondaire dans la pathologie du diabète humain.

FERNER et RUNGE ont administré à des lapins et à des rats des doses élevées, uniques ou répétées de B. Z. 55, représentant de 10 à 40 fois la dose thérapeutique. Ils ont ensuite examiné histologiquement les îlots pancréatiques ainsi que les reins, le foie et les glandes surrénales.

Les reins, le foie, et les glandes surrénales n'ont rien montré d'anormal. Au niveau du pancréas, les Auteurs commencent par faire remarquer que la granulation des cellules β est très variable, susceptible de disparaître dans certaines conditions physiologiques (apport de glucose par ex.).

Au contraire la granulation des cellules α fine et dense, est constante et identique à elle-même malgré des variations importantes dans le métabolisme des hydrates de Carbone.

Chez les animaux qui ont reçu une dose unique et faible de B. Z. 55, (1,2-1 g 5 par kg) on n'observe pas de modifications histologiques des cellules α .

Avec des doses plus importantes, on constate des modifications nettes au *niveau des cellules α* . Ces modifications consistent en *une agglutination des granulations et dans certains cas, leur disparition. Les noyaux ne subissent cependant aucune modification* ce qui est en faveur d'un mécanisme d'action réversible.

D'autre part le nombre de cellules α atteint est variable, mais, *même à dose très importante, seule une faible partie du système des cellules α est atteint.*

L'auteur n'a *pas* remarqué de *modifications des cellules β* . Le protoplasme de ces cellules conserve son pouvoir de coloration et l'on trouve toujours des granulations colorées en bleu, éparses dans la cellule.

Les Auteurs rappellent que les doses utilisées dans cette expérience sont massives. Ils rappellent également que chez l'homme diabétique comme chez l'animal, l'emploi de doses thérapeutiques même prolongées, n'a pas montré de modifications histologiques au niveau du pancréas.

Ainsi, FERNER et RUNGE ont pu étudier histologiquement le pancréas de 3 diabétiques décédés d'une affection intercurrente

au cours du traitement par le B. Z. 55. Ils n'ont noté aucune modification quantitative ou qualitative des cellules α et β des îlots, par comparaison à des diabétiques non traités par le B. Z. 55.

BUSER cite le cas d'une malade atteinte d'insuffisance cardiaque et de cirrhose hépatique hypertrophique avec diabète.

Elle reçoit un traitement associé Insuline/B. Z. 55 et meurt au cours du traitement, d'insuffisance cardiaque. Les recherches histologiques n'ont mis en évidence aucune altération des cellules α et β .

Les Auteurs concluent, en soulevant l'hypothèse d'une action réversible du produit au niveau des cellules α .

Le fait que le B. Z. 55 est sans action chez l'animal alloxano diabétique dont le diabète est grave n'est cependant guère en faveur d'une action du B. Z. 55 au niveau des cellules α puisque ces dernières ne sont pas atteintes dans le diabète alloxanique.

D'autre part, KENNY n'a pu constater de différence marquée dans la teneur en glucagon chez le diabétique et le sujet présentant un métabolisme normal.

KLEINSORGE, de son côté, trouve que le renversement, après franchissement d'un seuil variable d'un animal à l'autre (chez le lapin 1 g 20 à 1 g 40/kg I. V.) de l'hypoglycémie en hyperglycémie s'oppose à la théorie d'une atteinte des cellules α . En effet, si des doses moyennes entraînent une hypoglycémie avec atteinte des cellules α , des doses très fortes ne pourraient qu'entraîner les mêmes modifications et même une disparition complète du facteur hyperglycémiant et non une poussée hyperglycémique.

On voit donc qu'en dépit de certains arguments, il est encore difficile à la théorie de l'action du B. Z. sur le glucagon de dépasser le stade de l'hypothèse.

B. Z. et cellules β

Un certain nombre d'Auteurs ont étudié le pancréas du point de vue histologique après traitement par le B. Z. 55 et avec des résultats assez différents de ceux de FERNER et RUNGE.

KRACHT, avec une dose unique de 50 à 100 mg/kg de B. Z. 55 trouve un appauvrissement des granulations et une *tuméfaction des cellules β* .

Quand le B. Z. 55 est donné de façon continue, à des animaux pendant des semaines et des mois, il obtient une hypertrophie des îlots avec des cellules β claires et fortement dégranulées et un agrandissement indiscutable des noyaux.

D'autre part, *l'involution* des cellules β qui survient généralement après surrénalectomie est supprimée par le B. Z. 55.

L'Auteur rappelle cependant l'importance des doses utilisées et le décalage entre les doses pharmacologiques et la dose thérapeutique qui est, comme nous l'avons déjà dit, de 0,033 g/kg.

L'Auteur affirme que même après traitement prolongé, il n'a pas remarqué de modifications de cellules α mis à part un certain degré de dégranulation.

L'Auteur conclut à l'action directe de stimulation du B. Z. 55 au niveau des cellules β .

Il admet la possibilité d'une action secondaire par inhibition de l'Insulinase ou par potentialisation périphérique de l'action insulinique.

GEPTS, CRISTOPHE et BELLENS étudient l'action du B. Z. 55 sur des rats qui reçoivent des doses variant entre 0 g 25 — 0 g 75 et 1 g 25 par kg et par jour. Les animaux furent sacrifiés au bout d'un temps variable entre 10 heures et 3 semaines. *Les cellules α d'après GEPTS, ne montrent aucune altération cytologique dégénérative* : pas de pycnose nucléaire ni d'agglutination des granules comme FERNER et RUNGE les auraient vus sur une partie des animaux traités. Les cellules α montrent uniquement une légère dégranulation à peine plus marquée que celle observée chez les animaux témoins.

Les Auteurs pensent d'après leurs observations que l'effet hypoglycémiant du B. Z. 55 ne peut être attribué à une action du B. Z. 55 au niveau des cellules α .

Par contre, *sur les cellules β des îlots de Langerhans*, l'effet du B. Z. 55 est frappant. Aussi bien en expériences aiguës qu'en expériences chroniques, cette substance provoque une dégranulation importante des cellules β . Cette dégranulation ne peut être interprétée comme une mise au repos car elle est précoce, et s'accompagne de modifications cytologiques : hypertrophie cellulaire, tuméfaction des noyaux et présence de mitoses qui sont l'indice d'une stimulation.

Les images histologiques suggèrent donc que l'hypoglycémie provoquée par le B. Z. 55 est le résultat d'une *sécrétion* accrue d'insuline par stimulation des cellules β . Son inefficacité chez le rat alloxano-diabétique (Christophe et Coll.) vient à l'appui de cette conception.

Von HOLT, Von HOLT et KRONER constatent presque toujours avec le B. Z. 55 une dégranulation des cellules β même après surrenalectomie. Les cellules α ne montrent de modifications, d'ailleurs isolées et peu marquées, qu'avec des doses léthales.

Les auteurs concluent que l'action du B. Z. 55 se distingue donc ainsi nettement des substances destructives des cellules α comme le décaméthylène diguanidine et le para-amino benzène sulfamido iso propyl thiodiazol.

D'autre part, ils pensent que l'action du B. Z. 55 se différencie nettement de celle de l'insuline.

En effet l'action de l'insuline sur la synthèse du glycogène, au niveau du diaphragme, n'est *pas renforcée par le B. Z. 55*.

Si l'action du B. Z. se manifestait uniquement par une stimulation de la production d'insuline des cellules β , on devrait observer une augmentation du glycogène du diaphragme du rat avec le B. Z. 55 comme avec l'insuline, ce qui n'est nullement le cas.

B. Z. et pancréatectomie

L'opinion couramment admise (HOUSSAY, MIRSKY, FERNER, Von HOLT) est que le B. Z. est sans action sur le chien totalement dépancréaté.

HOUSSAY et PENHOS constatent que chez les animaux pancréatectomisés, le B. Z. n'a pas d'action hypoglycémiante. Ils remarquent également que les animaux surrénalectomisés, sont beaucoup plus sensibles à l'action hypoglycémiante du B. Z. 55. L'hydrocortisone protège les rats sans surrénales.

KÜHNLEIN rapporte le cas clinique d'une femme de 54 ans diabétique depuis 5 ans 1/2 à la suite d'une pancréatectomie pour adénome. Le B. Z. 55, même à doses élevées, n'a pu améliorer le diabète chez cette malade chez qui les cellules β manquaient certainement mais chez qui on pouvait admettre l'existence de quelques cellules α au niveau du tractus gastro-intestinal.

Pour l'auteur, il semble évident que le B. Z. 55 ne peut pas provoquer d'action hypoglycémiante si l'insuline auto sécrétée fait totalement défaut.

SIREK, SIREK et HANUS d'une part, CAMPBELL et LAZDINS d'autre part ont étudié l'action du B. Z. 55 sur 5 chiens dépancratés et sur un chien dépancréaté et hypophysectomisé. Ces chiens étaient maintenus en bon équilibre depuis des semaines avec une dose fixe d'insuline.

Le B. Z. 55 donné à raison de 1 g - 1 g,5 par jour a permis de diminuer les doses d'Insuline de 50 à 90 %, tout en maintenant l'équilibre du métabolisme hydrocarboné dans les mêmes limites qu'avant le traitement par le B. Z. 55 (Un chien en particulier était en équilibre avec 1 g de B. Z. 55 par jour et 1 unité d'insuline).

Cependant une tentative de suppression totale de l'Insuline entraîne une décompensation rapide du métabolisme.

SIREK, SIREK et HANUS concluent à l'efficacité du B. Z. même en l'absence du pancréas. Ils pensent que le B. Z. 55 agit en potentia-

lisant l'action de l'Insuline. *La présence d'Insuline est indispensable mais cette dernière peut être d'origine exogène ou endogène.*

Cette dernière affirmation peut être discutée étant donné le petit nombre des animaux d'expérience et la possibilité d'une pancréatectomie incomplète.

B. Z. et insulinasé

MIRSKY établit *in vitro* que le B. Z. est un inhibiteur non compétitif de l'Insulinasé et par conséquent agit en ralentissant le rythme de destruction de l'insuline endogène.

Il discute le mode d'action du B. Z. Une action anti-glucagon lui paraît peu vraisemblable du fait de l'absence d'action du B. Z. 55 dans le diabète alloxanique grave. Il soulève deux hypothèses soit une augmentation de production de l'Insuline par stimulation directe des cellules β , soit un ralentissement du rythme de destruction de l'Insuline par l'inhibition d'un enzyme (l'insulinasé qui catalyse l'hydrolyse de l'Insuline.

Le diabète ne serait donc pas tellement dû à une insuffisance de l'insuline endogène, mais à une destruction accélérée de l'insuline par augmentation de l'activité de l'insulinasé (ou encore par une réduction d'activité de quelque inhibiteur de l'insulinasé).

A la longue le diabète pourrait s'accompagner d'épuisement de la glande. Ce double mécanisme expliquerait les succès et les échecs du B. Z. 55.

VAUGHAN a étudié à son tour l'action possible du B. Z. sur l'insulinasé mais n'a pas retrouvé les conclusions de MIRSKY.

Avec une concentration de 3×10^{-3} M, l'Auteur trouve que le B. Z. 55 n'a aucune action sur l'insulinasé. La différence des résultats obtenus pourrait s'expliquer par la différence des concentrations.

MIRSKY, dans ses expériences *in vitro* a employé des concentrations extrêmement élevées alors que VAUGHAN a cherché à utiliser des concentrations se rapprochant de celles trouvées en thérapeutique. VAUGHAN conclut au peu de vraisemblance d'une action du B. Z. 55 sur l'Insulinase.

Des Travaux futurs viendront probablement éclairer définitivement les interactions du B. Z. 55 et de l'insulinase.

B. Z. et insuline endogène

WRENSHALL et BEST ont étudié les quantités d'Insuline extractibles à partir du pancréas d'autopsie de 150 diabétiques. Ils ont pu ainsi opposer d'une façon caractéristique le diabète apparu entre 0 et 20 ans où les quantités extractibles d'Insuline dépassent rarement 6 % des quantités trouvées chez l'homme normal, et le diabète apparu à la quarantaine et au delà où l'on trouve dans 65 à 70 % des cas des quantités appréciables d'Insuline (plus de 20 % des quantités normales). Les quantités d'Insuline extractibles ne diminuent que très lentement au cours de l'évolution du diabète. Les quantités d'Insuline injectées au malade ne semblent pas jouer un rôle déterminant sur le chiffre d'insuline extractible à partir du pancréas.

BERTRAM, dans un article récent reprend le problème du mode d'action des sulfonyle urées. Dans le diabète sthénique dit de contre régulation, apparaissant vers la quarantaine (c'est-à-dire l'indication type du B. Z. 55), le manque d'insuline ne serait que relatif. L'élément dominant serait un trouble du métabolisme de l'insuline soit dans le rythme de sa formation, soit au niveau du processus de dégradation de cette hormone.

Parmi les facteurs susceptibles d'influencer l'action de l'Insuline endogène, on pourrait citer l'hormone diabétogène du lobe antérieur de l'hypophyse, les hormones cortico-surrénales, le glucagon, enfin l'insulinase. Alors que la carence totale insulinique ne peut être compensée que par un apport d'insuline, il est possible avec les dérivés de la sulfonyl urée d'agir sur les substances antagonistes de l'Insuline.

Il n'a pas encore été possible de définir le point d'attaque du B. Z. 55. De toute évidence, le lobe antérieur de l'hypophyse et la cortico-surrénale n'entrent pas en ligne de compte. On peut donc discuter soit une action sur le glucagon, soit une action sur l'insulinase ; on peut également discuter la possibilité adjuvante d'une stimulation des cellules β .

BERTRAM conclut en disant que les observations tant cliniques qu'histopathologiques semblent prouver la nécessité pour l'action du B. Z. d'un certain degré de fonctionnement du système des cellules β . Le pancréas doit être en mesure de produire de l'Insuline dans une certaine mesure.

Il existe une concordance réelle entre l'état du système pancréatique des cellules β et l'action du B. Z. 55.

Ainsi, dans le cas de diabète par carence insulinique (diabète du jeune), le poids du tissu des cellules β est extrêmement faible. WRENSHALL a établi que les quantités d'Insuline extractibles ne dépassent pas 6 %. L'Auteur remarque que l'action de l'insuline est rapide et nette alors que pratiquement le B. Z. échoue toujours. Au contraire, en cas de diabète par contre-régulation, les cellules β restent longtemps intactes. Le poids des tissus contenant les cellules β est très modérément diminué, le pancréas conserve encore des quantités importantes d'Insuline.

Il ne faut pas oublier qu'en pratique clinique ces deux types de diabète ne sont pas séparés d'une façon aussi schématique.

Un diabète de contre-régulation peut évoluer en un diabète par carence insulinique. Le traitement insulinique prolongé semble hâter la métamorphose du diabète. Par ailleurs, il semble prouvé que le diabète infantile, tout au moins dans les premiers mois de son évolution, s'accompagne d'un certain degré de contre-régulation. Ceci pourrait expliquer l'amélioration, d'ailleurs temporaire et toute relative obtenue avec le B. Z. 55 dans certains cas de diabète infantile (OTTO).

B. Z. 55 et épreuve d'hyperglycémie provoquée

BOULIN étudiant les courbes d'hyperglycémie provoquée avant et après traitement note que les 2 courbes présentent la même forme mais sont décalées par abaissement des chiffres d'hyperglycémie.

Ainsi, la première courbe avant traitement montre une moyenne d'élévation entre 2 et 3 g 5 alors que la 2^e courbe après 10 jours de traitement montre une moyenne d'élévation entre 1 g à 2 g 5.

DEROT *note également un décalage dans la courbe d'hyperglycémie provoquée.*

B. Z. et thyroïde

Le B. Z. 55 a été étudié par KUUSISTO et ANTILA chez le rat.

Ils ont trouvé une augmentation de poids de la thyroïde. Histologiquement, celle-ci paraissait le siège d'une activité accrue par rapport aux témoins.

L'Iode fixée sur les protéines du sérum était en quantité moindre chez les animaux d'expérience que chez les témoins.

L'expérimentation pharmacologique faite avec des doses très élevées ne s'est pas trouvée confirmée par la clinique où les doses utilisées sont beaucoup plus faibles.

RAVINA et PESTEL ne trouvent pas de modifications dans la fonction thyroïdienne.

B. Z. et tolérance rénale

Jusqu'à présent, il n'a jamais été observé de modifications au niveau des reins.

JACOBI et KAMMRATH ont donné du B. Z. 55 à des malades porteurs de néphropathies et n'ont pas constaté d'aggravation au cours du traitement. (Examen des urines, T. A., azote résiduel, fonds d'œil, etc...).

Ces auteurs rappellent la solubilité satisfaisante du produit même en milieu acide (ACHELIS et HARDEBECK) et l'absence de cristallisation sur 2.000 cas observés.

RAMEL et HOFSTETTER ne notent pas de modifications au cours du traitement chez des malades présentant des albuminuries ou un sédiment urinaire.

Les auteurs remarquent qu'aux doses utilisées le B. Z. 55 semble sans action sur les infections des voies urinaires en particulier celles à colibacille.

RICKETTS ne note pas de troubles rénaux.

RIDOLFO et KIRTLEY ont examiné à plusieurs reprises les urines d'une cinquantaine de malades et n'ont pas trouvé de phénomènes de cristallurie.

BOULIN cite une seule contre-indication : les diabètes azotémiques.

BERTRAM, sur 941 cas n'a jamais observé de troubles de la fonction rénale ni de cristallurie.

B. Z. et foie

BOULIN, DEROT, etc... ont pratiqué sur tous leurs malades des « complets hépatiques » avant et après traitement (thymol test, céphaline-cholestérol, lipides et protides totaux, sérum/globuline, etc...). Ils n'ont jamais rien constaté d'anormal.

Tous les auteurs Allemands et Américains sont également d'accord sur ce fait (RIDOLFO et KIRTLEY, etc...)

B. Z. et hématopoïèse

JACOBI et KAMMRATH n'ont pas constaté de modifications hématologiques sur une centaine de malades observés.

RAVINA et PESTEL notent également l'absence de modification de l'hématopoïèse.

Les Auteurs allemands dans leurs premiers travaux (BERTRAM, etc., etc...) ayant étudié soigneusement la formule sanguine et la moelle osseuse, n'ont pas signalé de modifications sanguines et ont noté en particulier, l'absence de méthémoglobinémie et de sulfhémoglobinémie. La présence d'une éosinophilie a été souvent notée.

BOULIN a soumis ses malades à des numérations répétées et a noté un certain nombre de cas de leucopénie avec neutropénie modérée (3.000 à 4.500 au mm^3). Cette leucopénie se produit dans les premiers jours du traitement, disparaît toujours en 8 à 10 jours après l'arrêt du traitement. *Fait curieux, elle ne se reproduit généralement pas quand on reprend le traitement.*

Sur 30 malades, RIDOLFO et KIRTLEY notent un seul cas de leucopénie survenant après un traitement prolongé (12 jour pendant 3 mois) retour à la normale de la formule sanguine 10 jours après l'arrêt du traitement.

Tout en reconnaissant la possibilité d'une atteinte des granulocytes en cas de traitement prolongé, BERTRAM sur 941 cas déclare n'avoir pratiquement jamais rencontré de modifications de la formule sanguine.

La possibilité de modifications temporaires de la lignée blanche est liée à la fonction SO^2NH commune à *tous* les hypoglycémiant *per os* (ainsi DEUIL a observé des phénomènes analogues avec le D 860).

B. Z. et tolérance gastrique

Le médicament est très bien supporté.

Certains malades ont parfois signalé une sensation de plénitude gastrique.

Dans d'autres cas, on a pu constater une augmentation de l'acidité gastrique rapidement compensée par l'absorption de carbonate de chaux (RAVINA).

B. Z. et sensibilisation

L'ensemble des Auteurs s'accorde pour n'avoir trouvé qu'1 % de malades présentant une sensibilité aux sulfamides hypoglycémisants.

Les réactions allergiques revêtent le plus souvent un aspect érythémateux, voire eczématiforme. Elles cessent parfois spontanément, dans d'autres cas, elles ne se reproduisent pas toujours lorsque l'on reprend le traitement.

Par ailleurs, il est bon de noter qu'il n'existe pas d'allergie croisée entre le D. 860 et le B. Z. 55.

B. Z. 55 et D. 860

1) Formule chimique



Le D 860 se distingue donc du B. Z. 55 par le remplacement en para du groupe NH^2 par un *groupe méthyl*, sur le noyau benzénique du groupe sulfamidé.

La fonction sulfamidée SO^2NH semble indispensable à l'action des hypoglycémiants par voie buccale.

Bien que la modification de la formule chimique soit minime, l'élimination du D 860 est profondément modifiée par rapport à celle du B. Z. 55.

2) Mode d'élimination du B. Z. 55 et du D. 860

B. Z. 55.

Le B. Z. 55 est acétylé dans l'organisme.

Il se produit ainsi un équilibre tel que la forme acétylée ne dépasse jamais 10 % du total.

Or le B. Z. 55 est éliminé uniquement sous la forme acétylée.

Cette forme d'élimination conditionne l'ACTION RETARD du produit.

D'autre part les deux formes du B. Z. 55, acétylée et non acétylée, sont *très solubles* même en milieu acide.

Il ne se produit pas de cristallisation.

De plus, ces deux formes ne troublent pas la recherche de l'albumine dans l'urine.

D. 860.

— Le D. 860 s'oxyde dans l'organisme et s'élimine pratiquement uniquement sous la forme d'un dérivé carboxylique.



Ce processus d'oxydation est irréversible.

— *L'élimination de ce dérivé est très rapide.*

80 % du D. 860 se retrouve dans les urines au bout de 24 h.

Le D. 860 n'a donc pas d'action retard.

— Le produit d'élimination se dissout difficilement en milieu acide.

Il provoque fréquemment un précipité qui perturbe les *recherches classiques de l'albumine dans l'urine.*

Des méthodes particulières ont été mises au point pour la détection de l'albumine chez les malades traités au D. 860 :

Recherche de l'albumine par la méthode à l'acide sulfosalicylique

Acidifier à l'acide chlorydrique dilué 6 cc d'urine jusqu'à virage au bleu du papier Congo de Merck ou virage au rouge foncé de l'indicateur universel de Merck (pH 2). Laisser reposer 10 minutes puis filtrer sur un petit filtre plissé pour éliminer l'acide urique et les mucines, qui donnent parfois une opalescence avec l'acide sulfosalicylique, et supprimer aussi une partie du produit de dégradation du D. 860. Le liquide filtré est traité avec un mélange de 5 cc d'éther (ou d'éther acétique) et de 5 cc d'alcool butylique normal Merck. Agiter énergiquement. Séparer les deux phases. Prélever avec une pipette 4 cc de la couche aqueuse et en mettre 2 cc dans deux éprouvettes. Une éprouvette servant de témoin, on ajoute à l'autre la quantité usuelle d'acide sulfosalicylique. L'apparition d'un trouble ou d'un précipité dans l'urine additionnée d'acide sulfosalicylique vient de l'albumine.

Recherche de l'albumine par la méthode d'Esbach (réactif à l'acide picrique).

Acidifier par de l'acide chlorydrique dilué 30 cc d'urine jusqu'à virage au bleu du papier Congo de Merck ou virage au rouge foncé de l'indicateur universel de Merck (pH 2). Agiter énergiquement l'urine acidifiée avec 30 cc d'éther (ou d'éther acétique) et 30 cc d'alcool butylique normal Merck. Séparer les deux phases en retenant la couche aqueuse inférieure dont on prélève à deux reprises 10 cc que l'on introduit dans deux tubes d'Esbach. L'un des tubes servant de témoin, on ajoute dans l'autre la quantité usuelle de réactif d'Esbach (acide picrique) et dans le tube témoin une même quantité d'eau distillée. La suite de la méthode est normale : laisser

reposer le temps nécessaire et obtenir la teneur en albumine en soustrayant le chiffre du précipité éventuel du tube témoin de la valeur obtenue dans le tube additionnée de réactif d'Esbach.

3) Posologie

B. Z. 55.

En raison de l'*action retard* du produit, il suffit de donner une dose quotidienne relativement peu importante.

BOULIN équilibre ses malades avec 1 à 3 comprimés par jour (soit 0,50 à 1,50 g/jour).

Si le malade oublie son traitement un jour, cet oubli sera sans conséquence.

Enfin l'*action retard* du B. Z. 55 permet d'avoir recours au cours du traitement soit à une *posologie continue* soit à une *posologie discontinue* selon les réactions du malade et les variations de son métabolisme.

Le *traitement discontinu* a l'avantage de *supprimer pratiquement le risque de granulopénie* et permet ainsi de ne faire une surveillance hématologique qu'à intervalles plus espacés.

D. 860.

Le D. 860 nécessite une *posologie plus élevée* et oblige à répartir l'absorption du produit en plusieurs prises.

Les auteurs américains utilisent des doses journalières importantes 3 à 6 g/jour en moyenne (J. W. DAVIDSON).

BERTRAM, dans ses derniers travaux estime qu'à doses égales, le B. Z. 55 est deux fois plus actif que le D. 860.

Etant donné l'élimination rapide du produit, il est *nécessaire d'utiliser un traitement continu (la formule sanguine doit donc être surveillée assez fréquemment)*.

4) B. Z. 55 - D. 860 et germes non pathogènes

Les Auteurs estiment que le B. Z. 55 comme le D. 860 sont pratiquement sans action sur les germes non pathogènes (colibacilles, entérocoques). Pour obtenir une bactériostase sur ces germes avec le B. Z. 55, il faut des concentrations absolument sans commune mesure avec celles obtenues en thérapeutique.

B. Z. 55-D. 860 et germes pathogènes

Le D. 860 a une action bactériostatique faible mais cependant nettement décelable. D'après BERTRAM, elle serait due au fait que sa molécule se rapproche de certains antiseptiques.

Le B. Z. 55 a une *action bactériostatique nette seulement* sur certains germes (Shiga, Flexner, Streptocoque, Staphylocoque). Cette action peut avoir un certain intérêt sachant la fréquence et la gravité des infections chez le diabétique.

5) Enfin, il n'y a **pas d'allergie croisée entre B. Z. 55 et D. 860.**

B. Z. et flore intestinale

Tous les anti-diabétiques oraux utilisés à l'heure actuelle sont des dérivés sulfamidés.

Ces produits peuvent-ils agir sur la flore intestinale ?

1° Les résultats cliniques

Les Cliniciens qui ont étudié le B. Z. 55 sur plus de 200.000 diabétiques n'ont jamais signalé d'accidents intestinaux.

Les craintes théoriques quant à la possibilité d'une modification de la flore intestinale au cours d'un traitement prolongé par le B. Z. 55 n'ont pas été confirmées.

JACOBI et KAMMRATH notent l'absence complète de troubles intestinaux tant au cours de leur propre expérience que dans les autres cliniques d'observation.

Ces Auteurs rappellent que les perturbations de la flore intestinale sont l'apanage des antibiotiques à large spectre d'action. Ils rappellent également que la sulfadiazine a été prescrite aux U. S. A. chez certains enfants, chaque jour, pendant de longues périodes pouvant atteindre 5 ans, pour prévenir les rechutes du rhumatisme articulaire aigu, et ceci sans incidents.

RAMEL et HOFSTETTER notent l'absence d'action du B. Z. 55 sur les infections des voies urinaires en particulier celles à colibacilles.

BERTRAM, pratiquant des examens coprologiques systématiques sur un certain nombre de malades a noté une augmentation des entérocoques pendant la 2^e semaine du traitement, dans un certain nombre de cas.

Cette augmentation des entérocoques est passagère et disparaît spontanément. C'est une découverte d'examens coprologiques mais qui ne s'accompagne pas de troubles cliniques.

BERTRAM *n'a jamais observé de diarrhées.*

PRESSER et RITZERFELD ont étudié le cas de malades soumis à de longs traitements par le B. Z. 55. Ils ont étudié par des prélèvements répétés l'évolution de la flore buccale et intestinale. *Ils n'ont pu observer aucun changement significatif de cette flore en particulier aucune modification des colibacilles et des entérocoques.*

Se basant sur des observations cliniques aussi bien que bactériologiques, les Auteurs concluent que le B. Z. 55 n'exerce pas d'action sur la flore intestinale même après traitement prolongé.

2^o Résultats bactériologiques

Les germes non pathogènes, tels que l'entérocoque et le colibacille sont pratiquement insensibles au B. Z. 55 comme au D. 860. Il faut atteindre des concentrations de B. Z. 55 de l'ordre de 150 à 1.000 mg % pour observer une action bactériostatique. De telles concentrations sont absolument hors de proportions avec celles que l'on peut atteindre en clinique. On peut donc considérer que sur ces 2 germes, aucune action bactériostatique réelle ne peut être invoquée. (A titre de comparaison, rappelons que la concentration du sérum sanguin au cours du traitement par le B. Z. 55 oscille entre 7 et 30 mg %).

Certains germes pathogènes sont plus sensibles au B. Z. 55. Il s'agit des germes suivants : Shiga, Flexner, Streptocoque, Staphylocoque. (S. G. 511). Leur croissance peut être modifiée par le B. Z. 55 à des concentrations variant entre 7,8 et 8 mmg %.

La concentration minima active soit 7,8 % est à peu près du même ordre que celle que peut atteindre le B. Z. 55 dans les milieux humoraux.

Étude manométrique de la consommation en oxygène de culture de bactéries

par la méthode de WARBURG.

Travail personnel

Influence des sulfamides hypoglycémiants sur la croissance de ces cultures.

Nous avons estimé qu'il serait intéressant de vérifier une action éventuelle de ces substances sur la croissance des germes, autrement que par des coprocultures.

C'est pourquoi, nous nous sommes adressés à la méthode de Warburg qui semble être davantage le témoin biologique du développement des cultures.

Le mode de calcul précis pour la détermination des constantes des récipients ainsi que la graduation des récipients de l'appareil Warburg sont exposés dans le livre :

W. W. UMBREIT, R. H. BURRIS, J. F. STAUFFER : « Manometric Techniques and Tissue Metabolism » Burgess Publishing Co, 426 South Six Str., Minneapolis 15, Minn.

Voici la manière la plus usuelle pour procéder à une expérience d'après la méthode Warburg : En premier lieu on procède à la détermination du volume des récipients Warburg par un remplissage au mercure. A l'aide de ce volume, duquel on déduit celui du liquide employé, on calcule la constante pour chacun des récipients en utilisant des facteurs de conversion (solubilité des différents gaz dans le liquide, température expérimentale, pression d'air au début de l'expérience). Au début de l'expérience on introduit une colonie bactérienne déjà en croissance dans le bouillon de culture des bacs Warburg, où les bactéries continuent leur croissance, c'est-à-dire consomment de l'oxygène. Par cette consommation d'oxygène les volumes des gaz dans les bacs sont modifiés, ce qui provoque un changement de l'indication manométrique. Ce changement du manomètre (mesuré en millimètres), multiplié avec la constante du récipient donne la consommation d'oxygène en mm^3 .

Pour chaque concentration de matière inhibitrice et pour chaque contrôle on met en service au moins deux nouveaux bacs ; chaque point de la courbe indique la moyenne entre les indications de ces mêmes expériences. *La consommation d'oxygène portée sur l'ordonnée doit être indiquée en mm^3 .*

Au cours de nos expériences, nous avons étudié, au moyen de l'appareil de Warburg, la consommation d'oxygène de cultures de bactéries ainsi que les modifications apportées à cette consommation d'oxygène par l'adjonction aux cultures d'une part, d'une solution de sublimé, d'autre part de solutions contenant soit du glucidoral soit du D. 860.

Notre expérimentation est basée sur les faits suivants :

— on peut constater, dans des conditions d'expériences normales et facilement reproductibles, que la phase de croissance d'une culture bactérienne se poursuit selon une courbe d'allure logarithmique jusqu'à obtention d'un certain taux qui demeure constant ;

— d'autre part, on a remarqué que la plupart des substances actives au point de vue thérapeutique sur un germe donné, agissent principalement au moment de la phase de croissance des bactéries.

Or, l'étude de la consommation en oxygène des cultures de bactéries par la méthode de Warburg permet de suivre avec précision la courbe de croissance de ces cultures. On peut donc, avec cette méthode, étudier l'action de divers produits médicamenteux sur un germe donné.

Schématiquement, on peut obtenir trois types de résultats :

1^o) **Action nulle**

La courbe est pratiquement superposable aux courbes de contrôle.

2^o) **Action bactériostatique**

La courbe, tout en gardant l'allure générale des courbes de contrôle, est nettement au-dessous de celles-ci (diminution de la consommation en oxygène, donc ralentissement de la croissance).

3^o) **Action bactéricide**

La courbe ne rappelle plus en rien celles obtenues par les expériences de contrôle. C'est une droite, tombant en flèche jusqu'au 0 de l'ordonnée (consommation en oxygène).

Il y a inhibition pratiquement complète de la consommation en oxygène avec arrêt de la croissance.

Détails de l'expérimentation

Nous avons employé, pour nos expériences, deux souches bactériennes : *Escherichia Coli* et *Flexner*.

Les bactéries provenant d'un bouillon de culture de 24 heures, sontensemencées néphélométriquement afin que l'épaisseur des germes soit toujours égale.

Les produits thérapeutiques étudiés, le B. Z. 55 et le D. 860, ont été employés à des concentrations déterminées et sous forme de solutions stériles légèrement alcalines (pH 7,5). Comme d'habitude, ces cultures sont alimentées sur bouillon.

Les solutions de substances tests, B. Z. 55 et D. 860, sont ajoutées aux cultures pendant la phase logarithmique d'accroissement.

On note la consommation d'oxygène toutes les 30 m.

Les contrôles de croissance de germes sont pratiqués sur des bouillons de cultures auxquels on ajoute des solutions physiologiques de chlorure de sodium, aux moments exacts où l'on ajoute les solutions médicamenteuses aux autres cultures.

Enfin, des contrôles sont effectués avec une solution de sublimé à 5 % afin d'étudier la courbe de consommation d'oxygène des cultures après adjonction d'une substance bactéricide.

Résultats

1) Graphique N° 1 — Flexner

La courbe de contrôle avec le sublimé montre une interruption immédiate de la consommation d'oxygène de la souche bactérienne. Le sublimé est une substance *bactéricide* et la méthode de Warburg met facilement en évidence cette action.

Le B. Z. 55 à une concentration de 10 mg/cm³ provoque un ralentissement, puis une inhibition de la consommation d'oxygène.

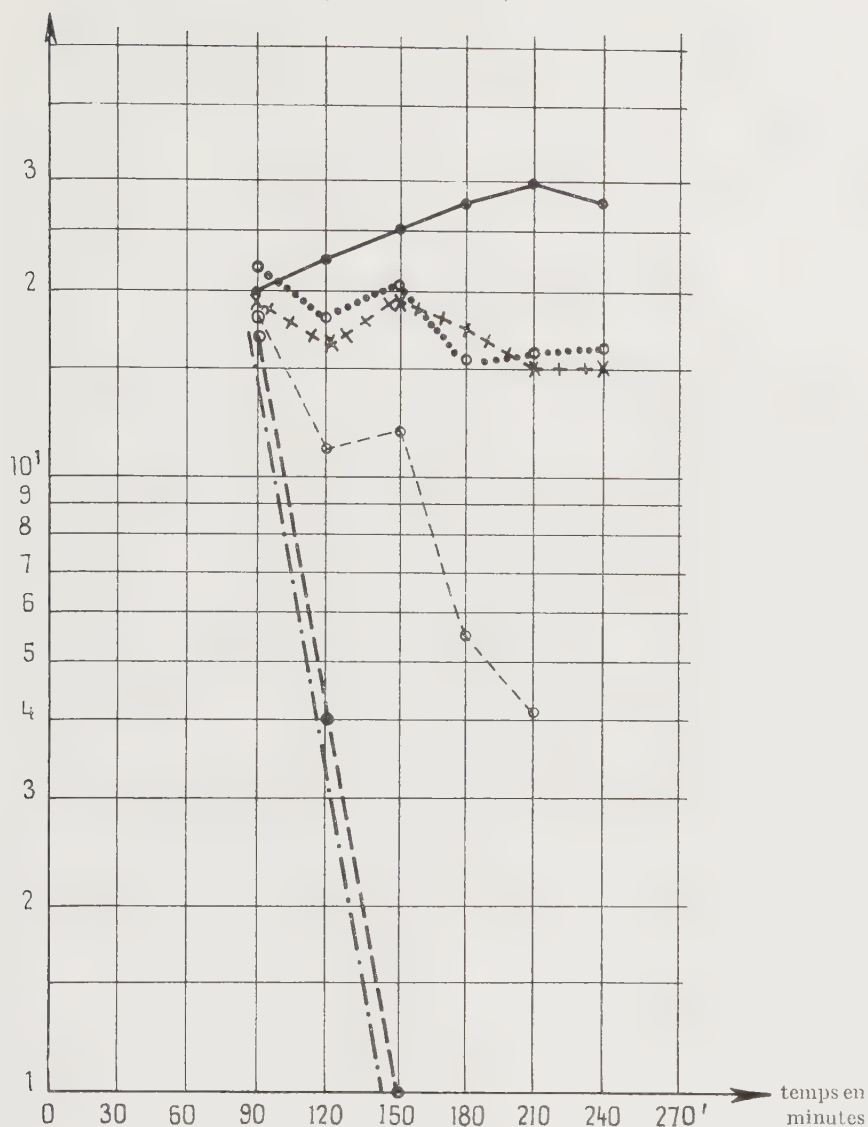
Son action sur la croissance bactérienne est indiscutable à ce pourcentage et l'on peut considérer cette action comme du type « *bactériostatique* ».

Le D. 860 à une concentration moitié inférieure soit 5 mg/cm³ ; exerce sur la croissance des bactéries une action d'une intensité très comparable à celle du B. Z. à une concentration double.

Enfin, le D. 860 à 10 mg/cm³, exerce une *action inhibitrice* extrêmement marquée, beaucoup plus forte que celle du B. Z. 55 aux mêmes concentrations.

La courbe se rapproche de celle obtenue avec le sublimé, c'est-à-dire d'une courbe de type bactéricide.

O₂ (Consommation) mm³



- Culture de contrôle croissance normale.
- + + + + 10 mg/cm³ BZ 55.
- 5 mg/cm³ D 860.
- 20 mg/cm³ D 860.
- . - . - Sublimé à 0,5 %.
- - - - - 10 mg/cm³ D 860.
- addition des préparations.

SOUCHE : FLEXNER F₂ A 111

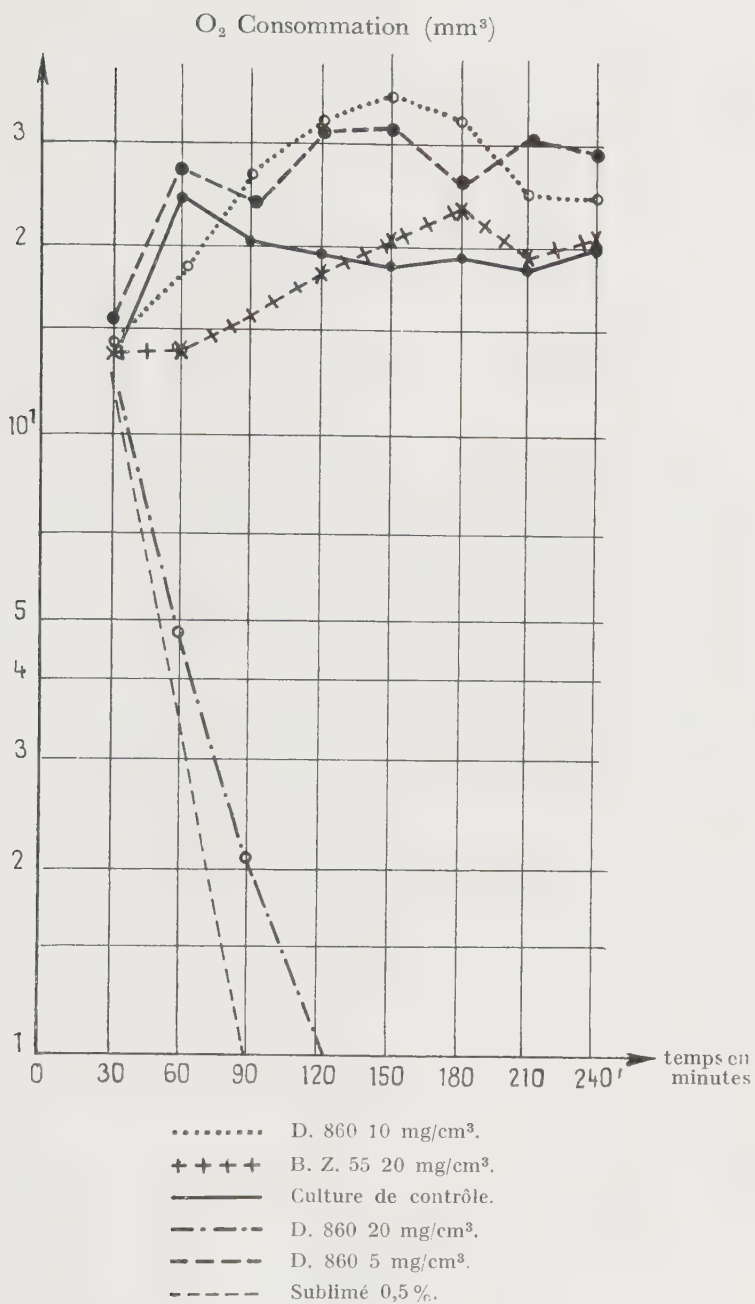
2) Graphique N° 2 — Escherichia Coli

Cette deuxième expérience est faite avec un germe moins sensible.

Avec une concentration de 20 mg/cm^3 , le D. 860 exerce une *inhibition très marquée* sur la consommation d'oxygène de la souche bactérienne. Cet effet bactéricide est très net, presque identique à celui obtenu avec le sublimé.

Avec cette même concentration de 20 mg/cm^3 , l'action du B. Z. est *totalement différente*. La courbe obtenue est *très proche de la courbe de contrôle*, et il est difficile de parler d'une action quelconque du B. Z. 55 sur la croissance de ce germe.

Le D. 860, des concentrations 2 à 4 fois plus faibles que celles du B. Z. 55 ($5 \text{ à } 10 \text{ mg/cm}^3$) donne des courbes du même type que celles obtenues avec le B. Z. 55.



SOUCHE : E. COLI.

Discussion et conclusion

De telles expériences ne permettent cependant pas de tirer des conclusions d'ordre thérapeutique. Les cultures de bactéries sont extrêmement riches et les concentrations de médicament très élevées ; il est difficile de transposer les résultats obtenus en clinique.

Ces essais permettent cependant d'établir qu'à concentrations égales, le D. 860 a une action bactéricide marquée (la courbe de consommation d'oxygène se rapproche de celle obtenue avec le sublimé) alors que le B. Z. 55 a une action inhibitrice beaucoup plus faible (la forme de la courbe évoquant beaucoup plus une action simplement bactériostatique qu'une action bactéricide).

CONCLUSIONS

Aux termes de notre étude analytique, pharmacologique et bactériologique, nous avons été amenés à dresser les conclusions suivantes :

— les sulfamides hypoglycémians utilisés actuellement en clinique sont des corps dont la tolérance est excellente et bien meilleure que celle des sulfamides utilisés jusqu'à ce jour en thérapeutique anti-infectieuse. Ces corps possèdent sur le plan thérapeutique une activité indéniable dans le traitement des diabétiques qui en sont redevables.

D'autre part, leur utilisation permet pour la première fois un traitement du diabète réellement efficace par voie buccale. Jusqu'à ce jour, toutes les tentatives réalisées dans ce sens étaient soldées par des échecs. Enfin, notre contribution personnelle a permis de démontrer le rôle qu'ils jouaient respectivement vis-à-vis de la flore intestinale microbienne grâce à la méthode de Warburg.

Nous sommes heureux d'avoir pu apporter notre contribution personnelle à l'étude de ces corps dont un de leurs expérimentateurs a pu dire qu'il considérait leur découverte comme au moins aussi importante que celle de l'insuline.

Vu : le Président de thèse,
M. L. DE GENNES.

Vu : le Doyen,
L. BINET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. FERNER-BERTRAM, etc. — IV^e Congrès des Médecins de Bavière-Nuremberg (17 mars 1956).
2. J. D. ACHELIS. — *German Medical Journal*, janvier 1956, 1, n° 1). Un nouveau produit antidiabétique.
3. J. D. ACHELIS, K. HARDEBECK. — (*Deutsche Med. Wschr.* 80 40, (7 oct. 1955). Au sujet d'une nouvelle substance hypoglycémiante.
4. C. C. AGUILAR et COLL. — *Archives médicales de Cuba*, t. 7, 2, mars-avril 1956). Essai d'une nouvelle médication antidiabétique et d'une méthode enzymatique de dépistage de la glycosurie.
5. ANGELI et TEDESCHI. — (*Minerva medica* 47, n° 50 (23 juin 56). Sur le traitement du diabète par voie orale par un dérivé sulfamidé, le B. Z. 55.
6. M. A. ASWORTH, R. E. HAIST. — *Canadian M. A. J.* (15 juin 1956). Action du B. Z. 55 sur la croissance des îlots de Langerhans.
7. H. BARTELHEIMER, H. MARING. — *Kli. Wschr.* 34-1011-1016 (1956). L'influence d'un sulfamide hypoglycémiant (B. Z. 55) sur l'efficacité de l'insuline au cours du diabète.
8. H. BASSALECK, KHALID AL ZUBAIDI. — *Journal of the Iraqi Medical profession* 4, n° 1, mars 1956. Un nouveau traitement per oral du diabète.
9. P. A. BASTENIE, J. R. M. FRANCKSON, R. DE MEUTTER, V. CONARD. — Soc. Méd. Hôpitaux de Paris (26 oct. 1956), 72, n° 26. Mécanisme d'action du B. Z. 55 dans le diabète humain.
10. H. BAYREUTHER, N. SPECHT. — *Archives pour la psychiatrie et Revue pour la Société de neurologie*, 195 (1956), 132-139. Sur l'utilisation des dérivés sulfonamidés antidiabétiques pour le traitement par le choc insulinaire en psychiatrie.
11. W. H. BECKER, E. BUDDECKE, H. MULLER. — *Kli. Wschr.* 34 (1956), 920-921. Action du B. Z. 55 sur le chien dépancréaté.
12. E. BENDFELDT et H. OTTO. — *Munchener Med. Wsch.* 35 (31. 8. 56). Réactions hypoglycémiques décelées au cours du traitement per oral du diabète par le B. Z. 55.
13. Von A. BÉRINGER, E. KEIBL. — *Wiener Med. Wschr.* 106, 792-798 (1956). Etude du mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémians sur les hommes et les animaux d'expérience.

14. VON A. BÉRINGER, A. LINDNER. — *Wiener Kl. Wochenschrift* (20 avril 1956), 68, n° 16. A propos du mécanisme d'action des sulfamides hypoglycémifiants.
15. H. BERNHARD. — *Berliner medizin*, **7**, 10 (1956). Sur le traitement du diabète par voie orale.
16. F. BERTRAM. — *Wiener Med. Wochenschrift* (24 nov. 1956), 106, n° 47. Sur le traitement oral du diabète.
17. F. BERTRAM, E. BENDFELDT, H. OTTO. — *D. M. W.* **80** 40, 1455 (1955). Au sujet d'un antidiabétique, le B. Z. 55, efficace par voie buccale.
18. F. BERTRAM, E. BENDFELDT, H. OTTO. — *D. M. W.* **81**, n° 8 (février 1956). Indications et succès du traitement per os du diabète sucré par un sulfonyluréide. Etude de 335 cas.
19. C. H. BEST. — *Canadian M. A. J.* 74, n° 12 (15 janvier 1956). B. Z. 55 adjuvant ou remplaçant de l'insuline.
20. C. BLANCO-SOLER. — *Medicamenta* (Madrid) **14**, n° 287 (12. 4. 56). Nouvelle thérapeutique per orale du diabète.
21. J. BLOCH, A. LENHARDT. — *Wien Med. Wschr.*, n° 27, 1956. Traitement du diabète sucré par voie buccale par l'Invenol.
22. R. BOULIN. — *P. M.* (7. 4. 56). Essai de traitement du diabète sucré par le B. Z. 55.
23. M. BUSER. — *Médecine et Hygiène*. **14**, 333 (1956). Résultats du traitement du diabète sucré par le B. Z. 55 en clinique et en pratique privée.
24. J. CAMPBELL, V. LAZDINS. — *Canadian M. A. J.* (15 juin 1956). Action du B. Z. 55 sur les chiens. Observation sur des chiens dépancréatés et des chiens porteurs d'un diabète hypophysaire.
25. B. CHARLES. — *Canad. M. A. J.* 15. 6. 1956. Traitement du diabète avec le B. Z. 55.
26. L. A. CHASE. — *Canad. M. A. J.* 15. 6. 1956. Action clinique du B. Z. 55.
27. A. L. CHUTE, H. W. BAIN. — *Canad. M. A. J.* 15. 6. 56. Expériences avec le B. Z. 55 dans le traitement du diabète juvénile.
28. D. W. CLARKE, M. DAVIDSON, E. SCHÖNBAUM, M. SENMAN. — *Canadian M. A. J.* (15 juin 1956). Etudes *in vitro* avec le B. Z. 55.
29. A. R. COLWEL, D. INGLE, M. E. KRAHL, R. LÉVINE, H. T. RICRETS. — Rapport de l'Association américaine du diabète sur les sulfonylurées actives *per os*. *Jama*, 3 nov. 1956.
30. VON CONRAD, A. FRAENKEL, K. SCHOLTZ. — *Dtsch. Med. Journal*, **7**, 8 (10 avril 56). Considérations critiques sur le traitement par le diabétique oral : Nadisan.
31. G. R. CONSTAM. — *Médecine et Hygiène*, **30**, 3, 1956. Mode d'action et indications du B. Z. 55 dans le traitement du diabète.
32. CONSTAM, LABHARDT, SPOHLER. — *Schweiz. Med. Wschr.* 1956. Observations cliniques et expérimentales sur un nouvel antidiabétique buccal.

33. W. CREUTZFELD. — *Müch. Med. Wschr.* **98**, 1409 (1956). Traitement du diabète par voie orale par un dérivé sulfamidé.
34. J. CRISTOPHE, R. BELLENS, W. GEPTS. — *Annales d'endocrinologie*, **17**, n° 2 juillet 1956). Etude expérimentale de l'action du B. Z. 55 sur le ra normal ou alloxanisé. Action sur la glycémie.
35. A. F. CRUZ. — *Med. clin.* n° 2, p. 88, février 56. Etude expérimentale du métabolisme des hydrates de carbone avec le N₁ sulfanilyl N₂ n butyl carbamide. Travail de la clinique de pathologie de la faculté de médecine de Barcelone.
36. A. VON CZIZYK. — *Arzneimittel Forschung*, 12, n° 6 (12. 12. 1956). Influence du N₁ Sulfanilyl N₂ n butyl carbamide sur le cours du diabète alloxanique des lapins et sur la teneur en glucagon du pancréas des chiens.
37. O. DEMOL, J. MAHAUX. — *Acta médica Belgica*, XI (1956), fasc. 3, p. 275-298. Traitement des diabétiques âgés par les sulfamides hypoglycémisants.
38. M. DEROT, P. PIGNARD, M. RATHÉRY, M. GOURY-LAFFONT, C. JUSTIN. — Communication à la Société médicale des Hôpitaux de Paris le 25 mai 1956. Essais thérapeutiques d'un nouveau médicament antidiabétique Résultats préliminaires.
39. M. DROUIN. — *Génie médical*, 31. 12. 56. Traitement du diabète par voie buccale.
40. L. J. P. DUNCAN, J. D. BAIRD, D. M. DUNLOP. — *British medical journal*, 25. 8. 56. Essai clinique du B. Z. 55.
41. M. ENGELHARD. — *Die medizinische*, 46, 17. 11. 56. Résistance dans le traitement du diabète par voie orale.
42. G. ENGLESON, O. LEHMANN. — *The Lancet* (13 octobre 1956). B. Z. 55 dans le diabète juvénile.
43. J. A. M. J. ENNEKING. — *Nederlandse Vereniging Van Maag. Darmatsen*, 8, IV, 1956. Conduite du traitement du diabète avec le Nadisan.
44. J. FELLER, H. KÜPPER. — *Die medizinische*, 46, 17. 11. 56. Sur une réaction allergique grave lors du traitement par voie buccale d'un diabète gras à l'aide d'un dérivé sulfonamide.
45. H. FERNER et W. RUNGE. — *Arzneimittel Forschung*, **6**, 256 (1956). Modifications de la morphologie des îlots de Langerhans des chiens et des rats sous l'action du B. Z. 55.
46. H. FERNER, W. RUNGE. — *Deutsche Med. Wschr.* **81**, n° 10 (9 mars 1956). Les îlots de Langerhans chez le diabétique après traitement par l'antidiabétique *per os* B. Z. 55.
47. H. FRANK, J. FUCHS. — *D. M. W.*, 80, 40, 1449 (7 octobre 1955). Un nouvel agent antidiabétique. Résultats cliniques.
48. T. L. FRIEDLICH, M. A. ASHWORTH, R. D. HAWKINS, R. E. HAIST. — *Canadian M. A. J.* (15 juin 1956). Action du B. Z. 55 sur le rythme d'absorption du glucose au niveau du tractus gastro-intestinal.
49. D. FRITTEL. — *Amps*, n° 153. Les nouveaux sulfamides antidiabétiques.

50. J. FUCHS. — *Compte-rendu Société Médecine Berlin* le 21 mars 1956. Etat actuel du traitement *per os* du diabète.
51. W. GEPTS, J. CRISTOPHE, R. BELLENS. — *Annales d'endocrinologie*, **17**, n° 2 (juillet 1956). Etude expérimentale de l'action du B. Z. 55 sur le rat normal ou alloxanisé : Modifications morphologiques et en particulier pancréatiques.
52. GORDONOFF, SUTER. — *Schweizerish med. wsch.* 86, n° 50 (15. 12. 56). Action des sulfamides hypoglycémiants sur le glycogène du foie chez le rat.
53. W. E. HALL, J. A. LITTLE, M. O. SULLIVAN. — *Canad. M. A. J.* 15. 6. 1956. Expérience préliminaire avec le B. Z. 55.
54. G. HANSEN. — *Arch fur Pharmaci ag. chimi.* 1956, **113**, n° 6, 17 mars. Traitement *per oral* du diabète par un sulfamide.
55. G. HARTEL, V. ANTILA. — *Arzneimittel Forschung*, 6, n° 12 (12. 12. 56). Action du médicament hypoglycémiant actif par voie buccale, le N₁ sulfanilyl N₂ *n* butyl carbamide, sur le cholestérol et les lipides totaux chez le rat.
56. A. HÄUSSLER. — *Arzneimittel Forschung*, 6 (1956), p. 393-394. Détermination du N₁ sulfanilyl N₂ *n* butyl carbamide dans le sérum, les urines et les fecès.
57. R. D. HAWKINS, M. A. ASHWORTH, R. E. HAIST. — *Canadian M. A. J.* (15 juin 1956). Action du B. Z. 55 sur l'activité de la glucose 6 phosphatase.
58. H. A. HEINSEN, H. HAGEN. — *Med. Klin*, 51, 29 (1956), 1217. Critique du traitement du diabète par voie buccale.
59. C. VON HOLT, J. KRACHT, B. KRÖNER, L. VON HOLT. — *Schweiz. Med. Wschr.* 86, 1123-1129 (1956). De l'action du B. Z. 55 sur le métabolisme des hydrates de carbone et le système endocrinien.
60. C. VON HOLT, L. VON HOLT, B. KRONER. — *Naturwissenschaften*, **43**, 7, 162 (1956). De l'action du N₁ sulfanilyl N₂ *n* butyl carbamide sur le métabolisme des hydrates de carbone.
61. B. A. HOUSSAY, J. C. PENHOS. — *Metabolism*, vol. 5-6, p. 727-732, novembre 1956. Action des sulfonamides sur les animaux hypophysectomisés surrénalectomisés ou pancréatectomisés.
62. VON H. HUBER, W. PULVER. — *Therapeutisch Umschan* **13**, n° 5 (1956), 87. 93. Traitement du diabète par les sulfonamides en tenant compte de quelques cas particuliers.
63. J. A. HUNT, W. OAKLEY, R. D. LAWRENCE. — *British med. Journal*, 25. 8. 1956. Essai clinique du nouveau produit hypoglycémiant actif par voie buccale : le B. Z. 55.
64. INTROZZI (P.), MARIGO (S.). *Minerva medica*, 47, vol. 1, n° 5, 23. 6. 56. Résultats cliniques du nouveau traitement du diabète par voie orale avec le B. Z. 55.
65. J. JACOBI, KAMMRATH. — *Artzliche Wschr.* 6. 4. 1956. Etude clinique de la thérapeutique *per orale* du diabète.

66. W. P. U. JACSON, J. B. HERMAN. — *British medical Journal*, 25. 8. 56. Agranulocytose causé par le B. Z. 55.
67. E. P. JOSLIN. — *Munchener med. Wsch.* **98**, n° 31, 3. 8. 1956. Diabète 1956.
68. L. W. KINSELL, F. R. BROWN, R. W. FEISHEY, G. D. MICHAELS. — *Science* (Lancaster Pa), 123. 585 (1956). Sulfonamides économisant l'insuline.
69. L. W. KINSELL, F. R. BROWN, R. W. FRISHEY, G. D. MICHAELS, M. CELHO et Coll. — *J. Cl. endocrin et metab.* **16**, 821 (1956). Sulfamides et l'insuline.
70. H. KLEINSORGE, D. M. W. **81**, n° 19, 11. 5. 56. Observations sur le N₁ sulfanilyl N₂ n butyl carbamide employé comme antidabétique par voie per orale.
71. H. KLEINSORGE. — *Zeitschrift fur Arztliche Fort bildung*, 50, n° 10 (15 mai 1956) Abaissement de la glycémie par les sulfonamides.
72. H. P. KLOTZ, J. AVRIL, L. ISRAEL, GORINS. — Société médicale des Hôp. de Paris, 72^e année, n° 14-15 (1956). Séance du 11. 5. 56. Premiers résultats du traitement de 15 diabètes par le B. Z. 55.
73. J. KRACHT et J. C. RAUSCH-STROOMANN. — *Die Naturwissenschaften*, 43, n. 8 (1956). Les îlots de Langerhans sous l'action du N₁ sulfanilyl N₂ n butyl carbamide.
74. J. KRACHT. — *Zentralblatt der Pathologie (A paraître)*. Recherches expérimentales avec le B. Z. 55.
75. E. KÜHNLEIN. — *Der Landarzt* **32** (10. 3. 56). Traitement du diabète par les comprimés B. Z. 55.
76. V. LACHNITT. — *Wien Klin Wsch.* **68**, 146 (1956), n° 9. Sur une substance hypoglycémiant active par voie buccale.
77. J. M. MAC KENZIE, P. B. MARSHALL, J. M. STOWERS, R. B. MUNTER. *British. Med. Journal*, 25. 9. 56. B. Z. 55 et diabète.
78. B. Z. LEIBEL. — *Canad. M. A*, 7. 15. 6. 56. Action du B. Z. 55 sur des diabétiques mal contrôlés au point de vue biochimique mais sans traitement insulinique.
79. S. DI LORENZO, A. MIOLA. — *La Réforma Medica*, **70**, n° 22 (1956). Sur l'action du N₁ sulfanilyl N₂ n butyl urée dans le diabète sucré.
80. LUBETZKI (S.). — *La Vie Médicale*, n° spécial de Noel 1956. Les sulfamides hypoglycémians.
81. P. MASSABIE. — *Diabète et Nutrition*, n° 3, janvier 1956. Un nouveau médicament va-t-il enfin permettre de supprimer l'insuline à toute une catégorie de diabétiques.
82. E. MASSOBRIO, G. BOGLIONE. — *Minerva medica*, XLVII, **1**, 9 (31. 1. 1956). Traitement antidiabétique par voie orale.
83. H. MEHNERT, B. MEHNERT. — *Mun. med. Wsch.* **98**, 1325-1328 (1956). De l'utilisation du B. Z. 55 ou du D. 860 en tant qu'antidiabétiques.
84. H. MEHNERT. — *Kl. Wsch.* **34**, 23-24 (1956). Influence d'un nouveau sulfamide hypoglycémiant sur la flore intestinale.

85. VON C. H. MELLINGHOFF. — *Medizinische Klinik*, **51**, n° 36, 7. 9. 1956. Traitement oral du diabète.
86. W. S. METZLER. — *Canad. M. A. J.*, 15. 6. 56. Traitement du diabète avec le B. Z. 55.
87. E. MIHICH, G. PRINO. — *Il farmaco* (Ed. Science), **XI**, n° 10, octobre 1956. Etude de l'activité du N₁ sulfanilyl N₂ n butyl carbamide sur le chien normal et pancréatectomisé.
88. A. MIRSKY, G. PERISUTTI, D. DIENGOTT. — *Metabolism* (mars 1956), n° 6. Inhibition de l'insulinase par les sulfonamides hypoglycémiants.
89. A. MIRSKY. — *The Yearbook of Endocrinology*, 1955/1956, p. 298-301. Action hypoglycémiante des sulfonamides au cours du diabète.
90. A. MIRSKY, G. PERISUTTI, R. JINKS. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, **91**, 475 (1956). Sur l'absence d'action des sulfonylurées sur le diabète alloxanique des rats.
91. VON G. MOHNIKE, H. BIBERGEIL. — *Arzneimittel Forschung* **6**, 391-393 (1956). Action du N₁ sulfanilyl N₂ n butyl carbamide sur la teneur en P. K. Na du sérum des chiens alloxanodiabétiques.
92. VON G. MOHNIKE, U. HAGEMANN. — *Arzneimittel Forschung* **6**, 389-390 (1956). Sur l'action des doses différentes de B. Z. 55 sur le chien.
93. VON G. MOHNIKE. — *Arzneimittel Forschung* **6**, 388-389 (1956). De l'influence de l'insuline et du B. Z. 55 sur le diabète alloxanique modéré du chien.
94. I. B. MUNRO, D. MURRAY. — *The Lancet* (24. 11. 1956). Action du carbamidé sur le cholestérol sanguin au cours du diabète.
95. I. MURRAY, I. WANG. — *British med. Journal* (25. 8. 56). Intérêt du B. Z. 55 dans le contrôle du diabète.
96. D. MUTING. — *Klin. Wsch.* **34**, 919, 1956. Des modifications de l'albumine du sérum après prise par voie buccale des sulfonamides hypoglycémiants (B. Z. 55).
97. M. A. OGYZLO, J. HARRISON. — *Canadian M. A. J.* (15 juin 1956). Action du B. Z. 55 sur un diabète pancréatique succédant à une pancréatectomie.
98. M. OTTO. — *Medizinische*, n° 22 (1956). Traitement des jeunes diabétiques par des dérivés du sulfonylurée.
99. PELLEGRINI (R.), GALETTI (F.), DI NOIA (V.). — *Minerva Medica* **47**, vol. 2, n° 73 (12. 9. 56). Contribution à l'étude du fonctionnement hépatique des diabétiques traités par la N₁ sulfanilyl N₂ n butyl carbamide.
100. M. PESTEL. — *P. M.* 23. 11. 55. Une nouvelle médication du diabète. Action hypoglycémiante de certains sulfamides administrés *per os*.
101. W. PRESSER, W. RITZERFELD. — *Med. Klinische*, **51**, n° 36, 7. 9. 56. De l'action bactériostatique de l'antidiabétique Nadisan.
102. H. PRÖSCHER, D. TUSCH. — *Die medizinische* (1956), n° 36, 8, IX. Etude de l'action du B. Z. 55 au cours des complications chirurgicales du diabète.

103. CL. RAMEL et J. R. HOFSTETTER. — *Praxis*, **45**, n° 16 (19. 4. 1956). Traitement ambulatoire des diabétiques avec un sulfamide hypoglycémiant.
104. J. G. RAUSCH-STROOMANN, M. SAUER. — *Kl. Wochenschrift*, **34**, n° 25-26 (1^{er} juillet 1956). Recherches sur les hormones cortico surrénaliennes sous l'effet du traitement par le N₁ Sulfanilyl N₂ n butyl carbamide.
105. A. RAVINA. — *P. M.* (7. 4. 1956). Etude d'un nouveau sulfamidé antidiabétique. Indications cliniques et posologie.
106. A. RAVINA, M. PESTEL. — Communication à la Société médicale des Hôp. de Paris, le 1^{er} juin 1956. Indications pratiques du traitement du diabète sucré par les sulfamides hypoglycémiants administrés *per os*.
107. Von H. K. RECHENBERG. — *Schwei. Med. Wsch.*, n° 11 (1956). Traitement du diabète dans la pratique d'aujourd'hui.
108. K. RECKNAGEL. — *Die medizinische*, 46 (17. 11. 1956). Diabète gras, B. Z. 55, D. 860 et Glucagon.
109. H. T. RICKETTS. — *Ada Forecast*, vol. **9**, n° 3, mai-juin 1956. Composés sulfonamides antidiabétiques actifs par voie buccale.
110. A. S. RIDOLFO, W. R. KIRTLEY. — *J. A. M. A.* (14. 4. 1956). Expérience clinique avec carbutamide (B. Z. 55), agent hypoglycémiant actif par voie buccale.
111. H. ROBBERS, F. SPECH. — *D. M. W.* 32 (1956). Traitement du diabète sucré par le Nadisan.
112. RODRIGUEZ MINON (J. L.), JIMENA (L.). — *Revista clinica espanola*, 62. 2. (31. 7. 1956). Notre expérience dans le traitement oral du diabète par le B. Z. 55.
113. C. ROUZAUD. — *Concours medical* (4. 8. 1956), **78**, n° 31. Indications et résultats du B. Z. 55 (25 observations).
114. R. SCALABRINO, G. PASQUARIELLO. — *Minerva Médica*, **47**, 270-273 (1956). Action hypoglycémiante de quelques sulfonamides actifs par voie buccale.
115. J. SCHNEEWEISS, J. W. GASSMAN et A. BUDING. — *Arztliche Wsch.* **11**. 12 (23. 3. 56). Etude clinique avec l'antidiabétique actif par voie buccale : Invenol.
116. C. SCHULER. — *Arztl. mitt.* **41**, 247 (1956). Traitement préventif et surveillance du diabète.
117. C. SCHULER. — *Arztliche Praxis*, 7, n° 20 (19. 5. 56). Etude du traitement per oral du diabète chez des malades ambulatoires.
118. A. SIREK, O. V. SIREK, Y. HANUS. — *Canadian M. A. J.* (15 juin 1956). Action du B. Z. 55 sur le chien. Observations faites sur des chiens dépancréatisés et des chiens dépancréatisés et hypophysectomisés.
119. G. W. SMITH, D. KUMAR. — *Canadian M. A. J.* (15 juin 1956). Action du B. Z. 55 sur le test de tolérance à l'insuline.
120. W. B. SPAULDING. — *Canad. M. A. J.* (15. 6. 56). Etudes cliniques avec le B. Z. 55.

121. VON E. SONS, A. VLIEGEN. — *Der Landarzt* (10. 3. 56), 32, 152. Un pas décisif dans le traitement du diabète.
122. M. SORIANO, E. PIERA, A. CASANUEVA. — *Medicina clinica*, **27** (1956), 90. 107. — Premiers résultats du traitement de 40 diabétiques traités par le B. Z. 55.
123. F. STEIGERWALDT. — *Medizinische monatschrift Jahrg*, 9, Hoft, 11. 12. Scitr. 793-95, décembre 55. Possibilités nouvelles dans le traitement du diabète.
124. F. W. STRATMANN. — *Die medizinische*, 36. 1253. 1257 (1956). Sur l'action d'une nouvelle substance hypoglycémiant active par voie buccale dans le traitement du diabète.
125. K. STUHLFAUTH, A. ENGELHARDT, H. MEHNERT, H. ROTTENHÖFER. — *Med Klin*, **51**, 1672-1686 (1956). Le traitement moderne du diabète et ses bases.
126. L. F. TICE. — *Pharmacy international*, juillet 1956. Des produits actifs par voie buccale en remplacement de l'insuline, attirent l'attention du monde.
127. E. TOLOMELLI, R. PELLEGRINI, A. POPPI. — *La Riforma medica*, n° 7 (1956), 18. 2. 1956. Sur l'action antidiabétique d'un sulfamide.
128. P. UHRY et M. CIRILLI. — *Le diabète*, n° 5 (septembre-octobre 1956). Coma hypoglycémique au cours d'un traitement par les sulfamides hypoglycémiant chez un sujet non diabétique.
129. M. UZAN. — *Le diabète*, n° 4 (1956). Propos sur les sulfamides hypoglycémiant.
130. M. VAUGHAN. — *Science* (18 mai 1956). Etudes *in vitro* sur l'action des sulfamides hypoglycémiant (B. Z. 55, insulase et glucose 6 phosphatase).
131. A. VOELKEL. — *Klinische Wsch*, **34**, 7-8-210. 211, 1956. Premières observations sur le traitement hypoglycémiant des psychoses par l'association insuline-Nadisan.
132. G. WALKER, W. L. C. LEESE, J. D. N. NABARRO. — *British med. Journal*, 25. 8. 1956. Sulfonamides hypoglycémiant dans le traitement du diabète.
133. J. G. WATT. — *Canad. M. A. J.*, 15. 6. 1956. Traitement des diabètes instables avec B. Z. 55 et Insuline.
134. J. WEILL. — Société de Médecine de Strasbourg, 28. 4. 1956. Essai clinique avec un nouveau sulfamide hypoglycémiant oral : le B. Z. 55.
135. H. L. WILDBEIGER, H. T. RICHETTS. — *J. A. M. A.* (27. 11. 56), vol. 162, n° 11. Action des sulfonylurées sur les diabétiques hospitalisés.
136. A. E. WILDER SMITH. — *Praxis*, **45**, 43 (1956), 977. 981. Chimiothérapie du diabète.
137. F. W. WOLFF, G. A. STEWART, M. F. CROWLEY, A. BLOOM. — *British med. Journal*, 25. 8. 1956. Essais avec un produit hypoglycémiant par voie orale dans le diabète.

138. G. A. WRENSHALL, C. H. BEST. — *Canadian M. A. J.* (15 juin 1956). Etude comparative entre les quantités d'insuline extraites du pancréas et l'efficacité des sulfonamides hypoglycémians dans le diabète humain.
139. F. G. YOUNG. — *British Med. Journal*, n° 22, 25. 8. 1956. Hypoglycémie et sulfonamides antidiabétiques.

